

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-157473

(43) 公開日 平成8年(1996)6月18日

(51) Int. C1.

C 0 7 D 417/06

A 6 1 K 31/42

31/425 A D P

31/44

31/50

識別記号

序内整理番号

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 28 O L

(全 90 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-246171

(22) 出願日 平成7年(1995)9月25日

(31) 優先権主張番号 特願平6-242865

(32) 優先日 平6(1994)10月6日

(33) 優先権主張国 日本 (JP)

(71) 出願人 000003986

日産化学工業株式会社
東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

(72) 発明者 小原 義夫

千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工
業株式会社中央研究所内

(72) 発明者 鈴木 幹夫

千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工
業株式会社中央研究所内

(72) 発明者 宮地 伸英

千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工
業株式会社中央研究所内

最終頁に続く

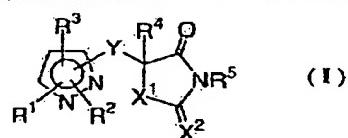
(54) 【発明の名称】ピラゾール系チアゾリジン類

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 糖尿病及びその合併症の予防、治療薬の提供

【解決手段】 式(I)で表されるピラゾール系チアゾリジン類又はその塩、ならびに当該化合物又はその塩を含む糖尿病及び糖尿病合併症の予防・治療等。

基等を表す。k及びlは、O又は1を表す等を表す。R²及びR³は、各々独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル基等を表す。R⁴は、水素原子又はC₁-C₇アルキル基等を表す。R⁵は、水素原子又はカルボキシメチル基を表す。]



[式中、X¹は、S又はOを表す。X²は、S、O又はNHを表す。Yは、CH₂等を表す。R¹は、C₁-C₁₀アルキル基、C₁-C₁₀アルコキシ基等を表すか、

-V_k-W₁-Z

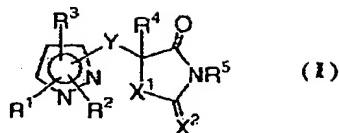
(Zは、C₃-C₁₀シクロアルキル基、C₆-C₁₄芳香族基、C₄-C₁₂複素環芳香族基又はC₄-C₆複素脂環式基等を表す。

Vは、O、S、SO、SO₂又はNR⁶ (R⁶は水素原子、C₁-C₃アルキル基を表す)を表す。Wは、水酸基、オキソ及びC₁-C₇アルキル基により最大3個まで置換されていてもよい2価のC₁-C₆の飽和又はC₂-C₆の不飽和鎖状炭化水素

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

【化1】



(式中、 X^1 は、S又はOを表す。 X^2 は、S、O又はNHを表す。Yは、 CR^6R^7 (R^6 は、水素原子、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基を表し、 R^7 は、水素原了、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基を表すか、 R^4 と一緒になって結合を表す。)を表す。 R^1 は、 C_1-C_{10} アルキル基、 C_2-C_{10} アルケニル基、 C_2-C_{10} アルキニル基、 C_1-C_{10} アルコキシ基、 C_2-C_{10} アルケニルオキシ基、 C_1-C_{10} アルキルチオ基、 C_1-C_{10} モノアルキルアミノ基又はジ C_1-C_{10} アルキルアミノ基(該 C_1-C_{10} アルキル基、 C_2-C_{10} アルケニル基、 C_2-C_{10} アルキニル基、 C_1-C_{10} アルコキシ基、 C_2-C_{10} アルケニルオキシ基、 C_1-C_{10} アルキルチオ基、 C_1-C_{10} モノアルキルアミノ基及びジ C_1-C_{10} アルキルアミノ基はいずれも水酸基又は C_1-C_7 アルキル基で置換されてもよい)を表すか、

$-V_1-W_1-Z$

(Zは、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_3-C_7 シクロアルケニル基、 C_6-C_{14} 芳香族基、 C_4-C_{12} 複素環芳香族基(該複素環芳香族基は、酸素原子、イオウ原子、窒素原子の中から選ばれたヘテロ原子を最大5個まで環の構成要素として含んでいてよい)又は C_4-C_6 複素脂環式基(該複素脂環式基は、酸素原子、イオウ原子、窒素原子の中から選ばれたヘテロ原子を最大3個まで環の構成要素として含んでいてよい)を表す(該 C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_3-C_7 シクロアルケニル基、 C_6-C_{14} 芳香族基、 C_4-C_{12} 複素環芳香族基又は C_4-C_6 複素脂環式基は、合計5個以内の置換基(該置換基は水素原子、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_3-C_7 シクロアルケニル基、(該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてよい)、水酸基、 C_1-C_7 アルコキシ基、 C_1-C_7 アルキルチオ基、ハログン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、 C_1-C_3 アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル(該フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、 C_1-C_3 アルキルチオ基、水酸基、ハログン原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてよい)、1-テトラ

ソリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアジンジオン-5-イル、チアゾリジンジオン-5-イルメチルを表す)を有していてよい)。Vは、O、S、SO、SO₂又はNR⁸(R⁸は水素原子又はC₁-C₃アルキル基を表す)を表す。Wは、水酸基、オキソ及びC₁-C₇アルキル基により最大3個まで置換されていてよい2価のC₁-C₆の飽和又はC₂-C₆の不飽和鎖状炭化水素基を表す。k及びlは、0又は1を表す)を表すか、

$-V-W-V-W-Z$

10 (V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのV及びWは、それぞれ同じでも異なっていてよい)を表すか、

$-W-V-W-Z$

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのWは、それぞれ同じでも異なっていてよい)を表すか、

$-V-W-V-Z$

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのVは、それぞれ同じでも異なっていてよい)を表すか、又は

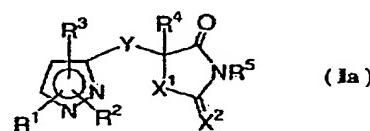
20 $-W-V-Z$

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表す)を表す。R²及びR³は、各々独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基(該C₁-C₇アルキル基及びC₃-C₇シクロアルキル基は水酸基で置換されていてよい)、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラニル基、キノリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基又は、ベンゾイミダゾリル基(該フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラニル基、キノリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、及びベンゾイミダゾリル基は、いずれも水酸基、C₁-C₇アルキル基、C₁-C₇アルコキシ基及びハログン原子により最大5個まで置換されていてよい)を表し、R²又はR³がピラゾール環上の3位、4位又は5位の炭素原子と結合している場合は上記の置換基の他にハログン原子であってよい。R⁴は、水素原子又はC₁-C₇アルキル基を表すか、R⁷と一緒にになって結合を表す。R

30 ⁵は、水素原子又はカルボキシメチル基を表す。)で表されるピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項2】 式(1)で表される化合物が、式(1a)

【化2】



[式中、R¹は、C₁-C₁₀アルキル基、C₂-C₁₀アルケニル基、C₂-C₁₀アルキニル基、C₁-C₁₀アルコキシ基、C₂-C₁₀アルケニルオキシ基、C₁-C₁₀アルキルチオ基、C₁-C₁₀モノアルキルアミノ基又はジC₁-C₁₀アルキルアミノ基(該C₁-C₁₀アルキル基、C₂-C₁₀アルケニル基、C₂-C₁₀アルキニル基、C₁-C₁₀アルコキシ基、C₂-C₁₀アルケニルオキシ基、C₁-C₁₀アルキルチオ基、C₁-C₁₀モノアルキルアミノ基及びジC₁-C₁₀アルキルアミノ基はいずれも水酸基又はC₁-C₇アルキル基で置換されていてもよい)を表すか、

-V_k-W_l-Z

(Zを表すC₃-C₁₀シクロアルキル基が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル又はアダマンチルであるか、C₃-C₇シクロアルケニル基が、シクロヘキセニル、シクロペントジエニル、2-ビシクロ[2.2.1]ヘプテニル又は2,5-ビシクロ[2.2.1]ヘプタジエニルであるか、C₆-C₁₄芳香族基が、フェニル、ナフチル、インデニル、インダン二ル又はフルオレニルであるか、C₄-C₁₂複素環芳香族基が、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、フラザニル、ピラゾリル、オキソピラゾリル、イミダゾリル、オキソイミダゾリル、トリアゾリル、トリアゾロニル、テトラゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリドニル、ピリダジニル、ピリダジノニル、ピリミジニル、ピリミジノニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、インドリル、キノリル、キノロニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソキノリル、イソキノロニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ブリニル、フタラジニル、オキソフタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾジオキサンニル、オキソナフタレニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアジニル、ブテリジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジニル、ピラゾロ[5,1-c][1,2,4]トリアジニル、チアゾロ[3,2-b]トリアゾリル、ベンゾピラノ[2,3-b]ピリジル、5H-ベンゾピラノ[2,3-b]ピリドニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル又はチアントレニル、であるか、C₄-C₆複素脂環式基が、ピペリジル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、モルホニリル又はテトациドロフラニルであり、上記記載のC₃-C₁₀シクロアルキル基、C₃-C₇シクロアルケニル基、C₆-C₁₄芳香族基、C₄-C₁₂複素環芳香族基又はC₄-C₆複素脂環式基は、合計5個以内の置換基(該置換基は水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₃-C₇シクロアルケニル基、(該アルキル

基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてもよい)、水酸基、C₁-C₇アルコキシ基、C₁-C₇アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメアル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、C₁-C₃アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、ナフチル、フラン、チエニル、イミダゾリル、ピリジル

10 又はベンジル(該フェニル、ナフチル、フラン、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₁-C₉アルコキシ基、C₁-C₉アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい)、1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオーン-5-イル、チアゾリジンジオーン-5-イルメチルを表す)を有していてもよい。Vは、O、S、SO、SO₂又はNR^a(R^aは水素原子又はC₁-C₃アルキル基を表す)を表す。Wは、水酸基、オキソ及びC₁-C₇アルキル基により最大3個まで置換されていてもよい2価のC₁-C₆の飽和又はC₂-C₆の不饱和鎖状炭化水素基を表す。k及びlは、0又は1を表す)を表すか、

-V-W-V-W-Z

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのV及びWは、それぞれ同じでも異なっていてもよい)を表すか、

-W-V-W-Z

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのW

30 は、それぞれ同じでも異なっていてもよい)を表すか、-V-W-V-Z

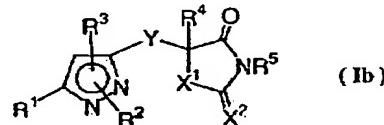
(V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのVは、それぞれ同じでも異なっていてもよい)を表すか、又は

-W-V-Z

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表す)を表す。]である請求項1記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項3】 式(Ia)で表される化合物が、式(Ib)

40 【化3】



である請求項2記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

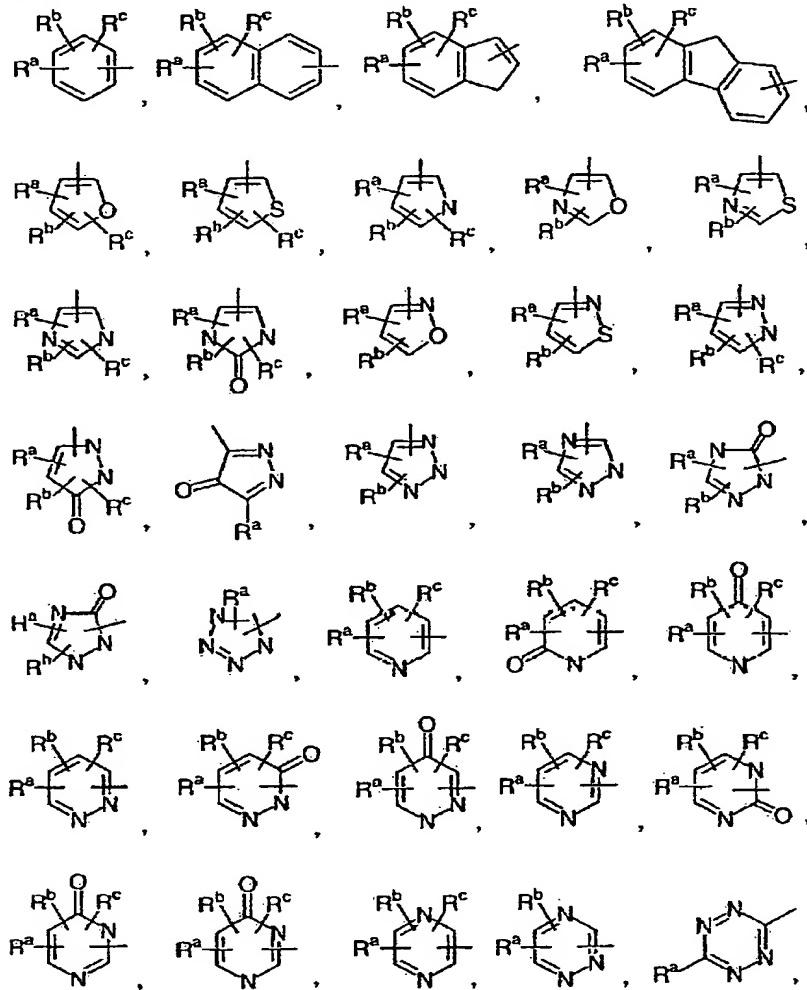
【請求項4】 R¹が、-V-W-Z、-W-Z、-V-

50 W-V-W-Z、-W-V-W-Z、-V-W-V-Z

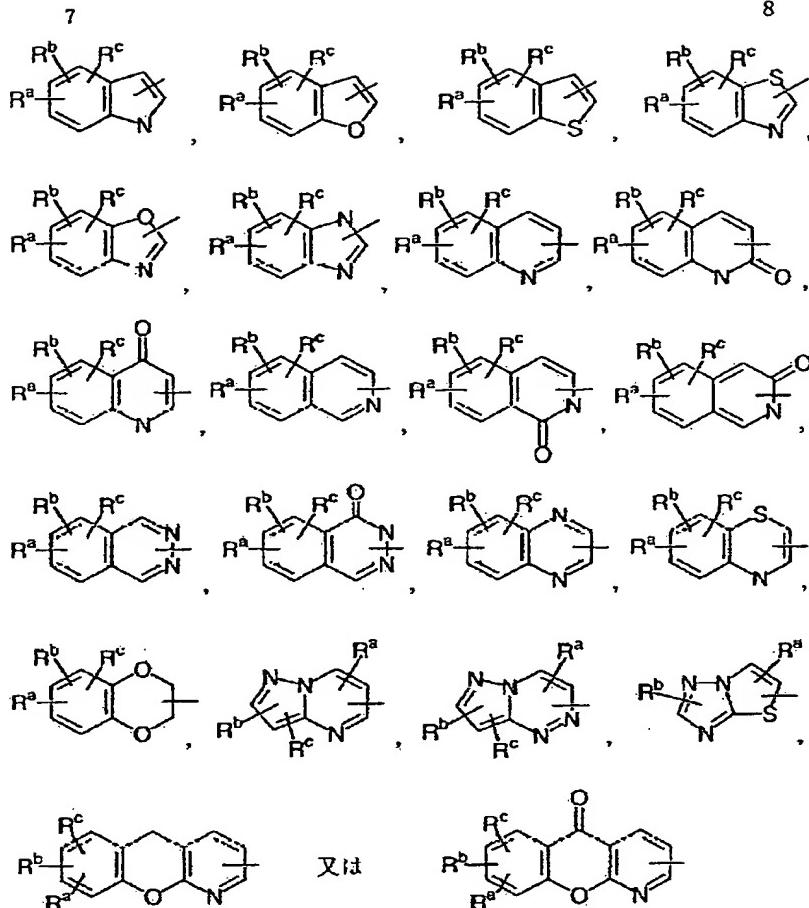
5

又は $-W-V-Z$ (V は、O、S又は NR^8 (R^8 は、水素原子又は C_1-C_3 アルキル基を表す) を表す。 W は、水酸基、オキソ及び C_1-C_7 アルキル基により最大3個まで置換されていてもよい2価の C_1-C_6 の飽和又は C_2-C_6 の不飽和

*和鎖状炭化水素基を表す。 V 又は W が2つある場合の V 又は W はそれぞれ同じでも異なっていてもよい。 Z は、
【化4】



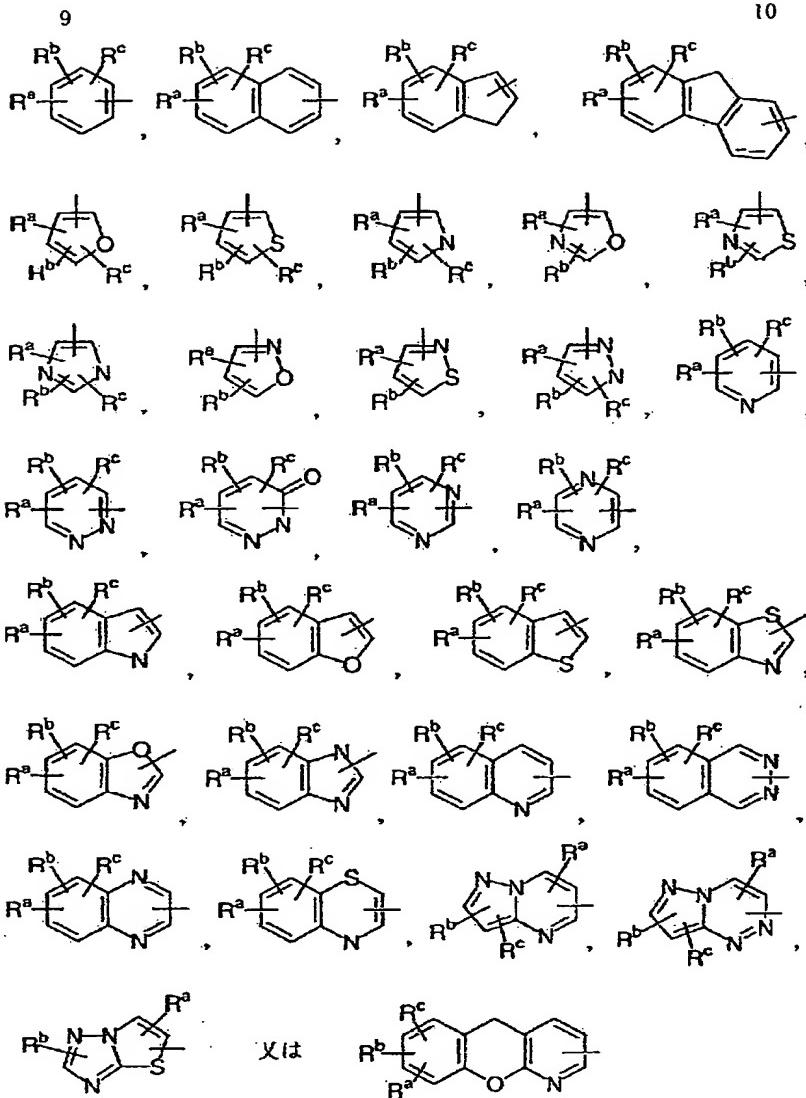
【化5】



[式中、R^a及びR^bは、各々独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₃-C₇シクロアルケニル基、(該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてよい。)、水酸基、C₁-C₇アルコキシ基、C₁-C₇アルキルチオ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、C₁-C₃アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、α-ナフチル、β-ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル(該フェニル、α-ナフチル、β-ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₁-C₃アルコキシ基、C₁-C₃アルキルチオ基、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてよい。)、1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオン-5-イル、チアゾリジンジオン-5-イルメチルを表し、R^cは、水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、ヒドロキシメチル基を表す。]を表す。)を表し、R^a又はR^bが、ピラゾール環の1位の窒素原子上にある場合、

- 合は、水素原子、C₁-C₄アルキル基、C₃-C₆シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基又はピリジル基を表し、
- 30 R²又はR³が、ピラゾール環の4位の炭素原子上にある場合は、水素原子、C₁-C₄アルキル基、フェニル基、又はハロゲン原子を表す請求項3記載のピラゾール系チアゾリジンジオン類又はその塩。
- 【請求項5】
- 【化6】
-
- 40 [式中、Yは、CR⁶R⁷(R⁶は、水素原子又はメチル基を表し、R⁷は、水素原子を表すか、R⁴と一緒にになって結合を表す。)を表す。R¹は-V-W-Z、-W-Z、-V-W-V-W-Z、-W-V-W-Z、-V-W-V-Z又は-W-V-Z(Vは、O、S又はNR⁸(R⁸は、水素原子又はC₁-C₃アルキル基を表す)を表す。Wは、水酸基、オキソ及びC₁-C₇アルキル基により最大3個まで置換されていてよい2価のC₁-C₆の飽和又はC₂-C₆の不飽和鎖状炭化水素基を表す。V又はWが2つある場合のV又はWはそれぞれ同じでも異なっていてよい。Zは、

- 50 【化7】



(式中、R^a及びR^bは、各々独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₃-C₇シクロアルケニル基、(該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてもよい。)、水酸基、C₁-C₇アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタシスルホニルアミド基、カルボキシル基、C₁-C₃アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、α-ナフチル、β-ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル(該フェニル、α-ナフチル、β-ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₁-C₃アルコキシ基、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい。)、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオン-5-イル、チアゾリジンジオン-5-

イルメチルを表し、R^cは、水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、ヒドロキシメチル基を表す。)を表す。)を表す。R^dは、水素原子又はメチル基を表すか、R^eと一緒に結合を表す。R^fは、水素原子又はカルボキシメチル基を表す。)を表す請求項4記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項6】 R¹が-O-W-Zを表し、Wが、水酸基、オキソ及びC₁-C₇アルキル基により最大2個まで置換されていてもよい2価のC₁-C₆の飽和又はC₂-C₆の不飽和鎖状炭化水素基を表す(但し、Oと結合する1番目の炭素が水酸基又はオキソで置換されている場合を除く。)請求項5記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項7】 R¹が-O-W-V-W-Z、-W-V-W-Z、-O-W-V-Z又は-W-V-Zを表し、VがO又はNR^g(R^gは、水素原子又はC₁-C₃アルキル基を表す)を表し、Wが、水酸基、オキソ及びC₁-C₇アルキル基により最大2個まで置換されていてもよい2価のC₁-C₆の飽和又はC₂-C₆の不飽和鎖状炭化水素基を表す(但

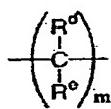
11

し、Oと結合する1番目の炭素が水酸基又はオキソで置換されている場合を除く。又、Wが2つある場合、Wはそれぞれ同じでも異なっていてもよい) 請求項5記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項8】 R¹が-W-Zを表し、Wが、水酸基、オキソ及びC₁-C₇アルキル基により最大2個まで置換されてもよい2価のC₁ C₆の飽和又はC₂-C₆の不飽和鎖状炭化水素基を表す請求項5記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項9】 R¹が-O-W-Zを表し、Wが、

【化8】

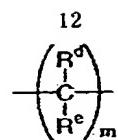


(式中、mは1～5を示す。R^d及びR^eは、各々独立に、水素原子、メチル基又は水酸基を表すか、R^d及びR^eが一緒になってオキソ基を表すか、隣接するR^dとR^eが一緒になって二重結合を表すか、隣接するR^d、R^d及びR^e、R^eが一緒になって三重結合を表す。(但し、Oに隣接する一番目の炭素原子上に存在するR^dとR^eが、水酸基を表す場合と、R^dとR^eが一緒になってオキソ基を表す場合を除く。)) を表す請求項6記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項10】 R¹が-O-W-V-W-Z、-W-V-W-Z、-O-W-V-Z又は-W-V-Zを表し、Wが、

【化9】

12

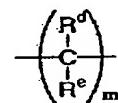


(式中、mは1～5を示す。R^d及びR^eは、各々独立に、水素原子、メチル基又は水酸基を表すか、R^d及びR^eが一緒になってオキソ基を表すか、隣接するR^dとR^eが一緒になって二重結合を表すか、隣接するR^d、R^d及びR^e、R^eが一緒になって三重結合を表す。(但し、Oに隣接する一

10 番目の炭素原子上に存在するR^dとR^eが、水酸基を表す場合と、R^dとR^eが一緒になってオキソ基を表す場合を除く。)] を表す請求項7記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項11】 R¹が-W-Zを表し、Wが、

【化10】

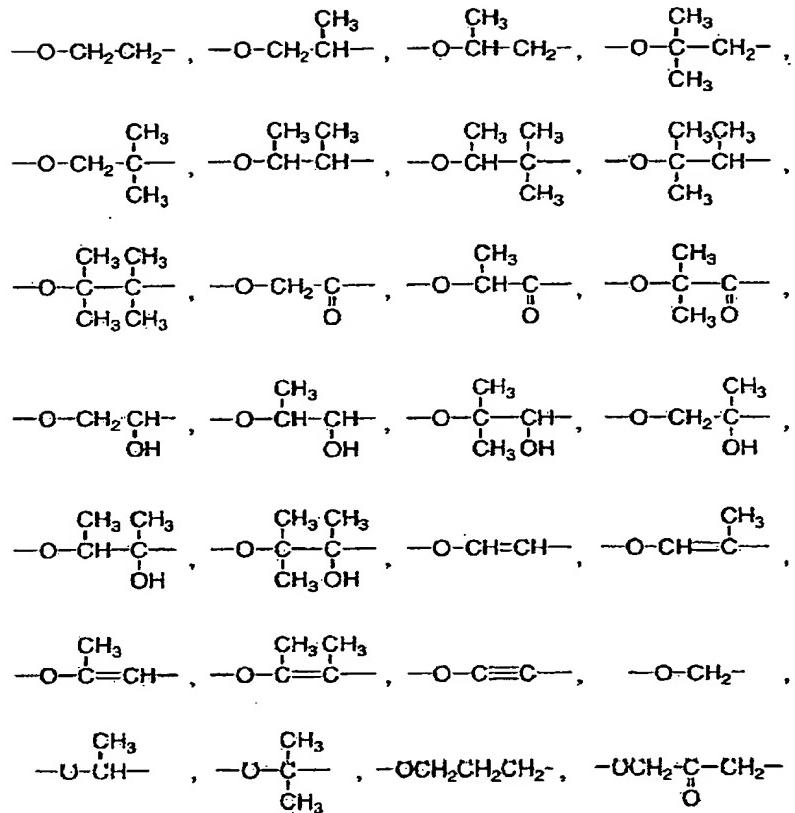
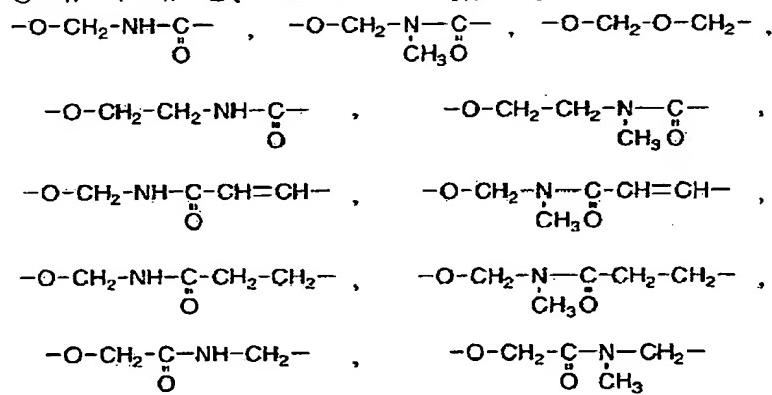


20 (式中、mは1～5を示す。R^d及びR^eは、各々独立に、水素原子、メチル基又は水酸基を表すか、R^d及びR^eが一緒になってオキソ基を表すか、隣接するR^dとR^eが一緒になって二重結合を表すか、隣接するR^d、R^d及びR^e、R^eが一緒になって三重結合を表す。)] を表す請求項8記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

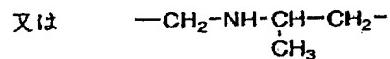
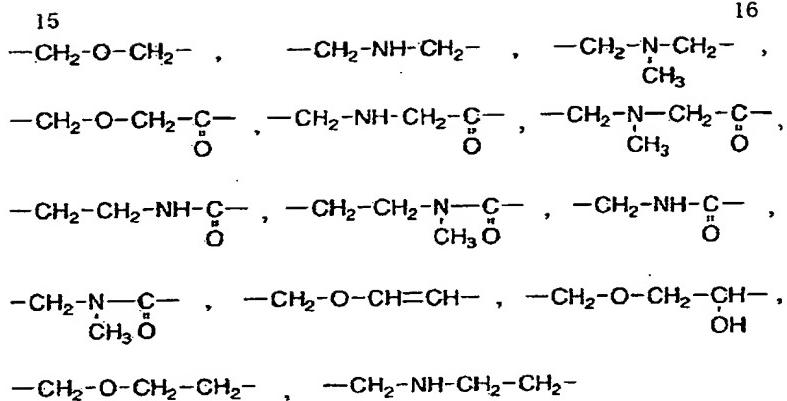
【請求項12】 R¹が-O-W-Zを表し、-O-W-が、

【化11】

13

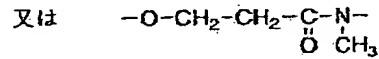
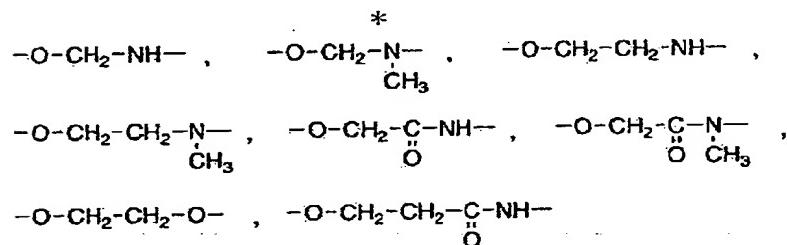
又は $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ を表す請求項9記載のピラゾール系チアゾリジン類又は
その塩。【請求項13】 R^1 が $-\text{O}-\text{W}-\text{V}-\text{W}-\text{Z}$ 、 $-\text{W}-\text{V}$ * 【化12】又は $-\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表し、
 $-\text{W}-\text{V}-\text{W}-\text{Z}$ 、

【化13】



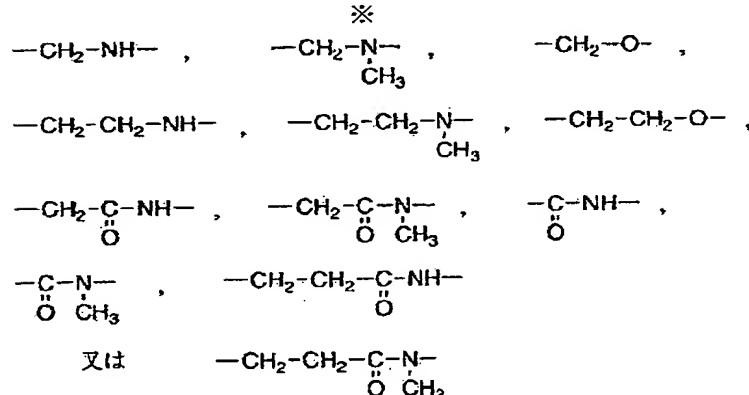
※【化14】

を表し、
 --O--W--V-- が、



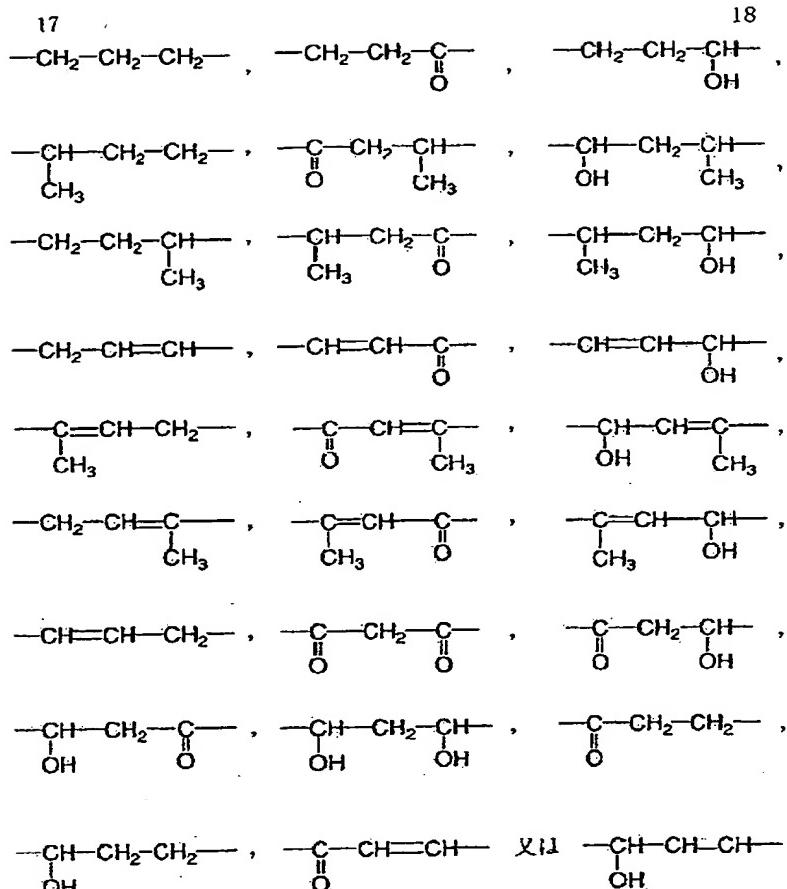
※【化15】

を表し、
 --W--V-- が、



を表す請求項10記載のピラゾール系チアゾリジン類又
はその塩。

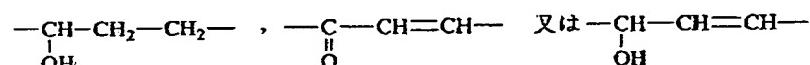
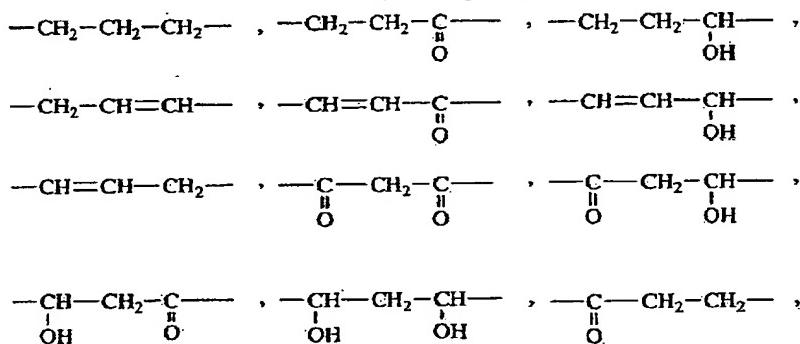
【請求項14】 R^1 が --W--Z を表し、 W が、
【化16】



を表す請求項 1 1 記載のピラゾール系チアゾリジン類又
はその塩。
【化 1 7】

【請求項 1 5】 R^1 が $-\text{O---W---Z}$ を表し、 $-\text{O---W---*}$
 $-\text{O---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$, $-\text{O---CH}_2\text{---C(=O)---}$, $-\text{O---CH}_2\text{---CH(OH)---}$ 又は $-\text{O---CH=CH---}$

を表す請求項 1 2 記載のピラゾール系チアゾリジン類又
はその塩。
※ 【請求項 1 6】 R^1 が $-\text{W---Z}$ を表し、 W が、
【化 1 8】



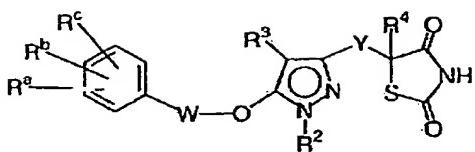
を表す請求項 1 4 記載のピラゾール系チアゾリジン類又
はその塩。

【請求項 1 7】 Y が、 $-\text{CH}_2\text{---}$ を表し、 R^4 が、水素原子
を表す請求項 6 ないし請求項 8 記載のピラゾール系チア
ゾリジン類又はその塩。

【請求項 1 8】 Y が、 CHR^7 (R^7 は、 R^4 と一緒にになって
結合を表す。) を表し、 R^4 が、 R^7 と一緒にになって結合を
表す請求項 6 ないし請求項 8 記載のピラゾール系チアゾ
リジン類又はその塩。

19

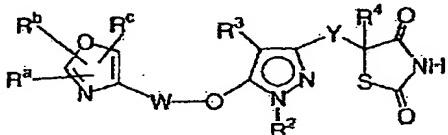
【化19】



〔式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原了又はC₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原子を表すか又はR⁴と一緒に結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒に結合を表す。〕で表される請求項15記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項20】 式

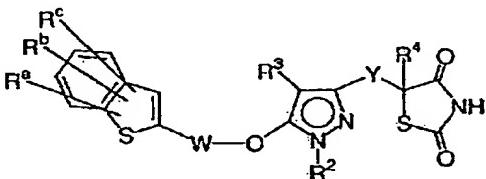
【化20】



〔式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又はC₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原子を表すか又はR⁴と一緒に結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒に結合を表す。〕で表される請求項15記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項21】 式

【化21】



〔式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又はC₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原

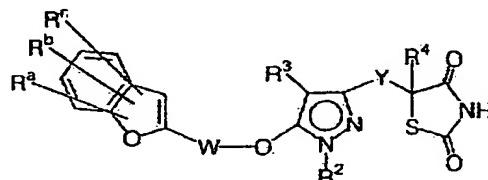
10

20

子を表すか又はR⁴と一緒に結合を表す。〕を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒に結合を表す。〕で表される請求項15記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項22】 式

【化22】

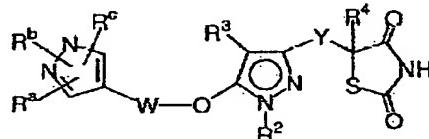


20

〔式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又はC₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原子を表すか又はR⁴と一緒に結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒に結合を表す。〕で表される請求項15記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項23】 式

【化23】

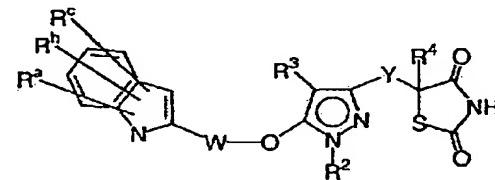


30

〔式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又はC₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原子を表すか又はR⁴と一緒に結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒に結合を表す。〕で表される請求項15記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項24】 式

【化24】



50

〔式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アル

21

キル、 C_1-C_7 アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、 R^2 は水素原子、 C_1-C_7 アルキル又はフェニルを表し、 R^3 は水素原子又は C_1-C_7 アルキルを表し、 Y は CR^6R^7 （ R^6 は、水素原子又はメチル基を表す。 R^7 は、水素原子を表すか又は R^6 と一緒にになって結合を表す。）を表し、 R^4 は、水素原子を表すか又は R^7 と一緒にになって結合を表す。】で表される請求項15記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【請求項25】 請求項1記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩を含有することを特徴とする血糖低下剤。

【請求項26】 請求項1記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩を含有することを特徴とする抗グリケーション剤。

【請求項27】 請求項1記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩を含有することを特徴とするアルドース還元酵素阻害剤。

【請求項28】 請求項1記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩を含有することを特徴とする糖尿病及び糖尿病合併症の予防及び治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は血糖低下作用及び抗グリケーション作用を有する新規ピラゾール系チアゾリジン類に関するものであり、医薬又は獣医学の分野、特に糖尿病及び糖尿病性合併症の予防や治療に用いられるものである。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】従来から血糖値を低下させる経口糖尿病薬として、種々のスルフォニルウレア剤やビグアナイド剤が広く用いられてきた。しかしこれらの薬剤は、重篤な低血糖昏睡や乳酸アシドーシス発現の可能性があるため、その使用に関しては充分な注意を必要とするなど多くの欠点を有していた。Chem. Pharm. Bull., vol. 30, P3563(1982), J. Med. Chem., vol. 32, P421(1989), J. Med. Chem., vol. 34, P318(1991)、J. Med. Chem., vol. 33, P1418(1990)、日本特開昭55-64586号公報、欧州公開特許公報177353号、283035号、283036号、332331号、332332号には、種々のチアゾリジンジオン類が血糖低下作用を示すことが記載されており、これらは特にII型の糖尿病において有用であり、先の経口糖尿病薬におけるような低血糖障害を起こしにくい薬剤として注目されている。しかし、これらの化合物は効果的に血糖値を低下させる作用はあるが、糖尿病に伴う種々の慢性症状、たとえば糖尿病性腎症、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害などの軽減や、発症防止の有効性はまだ完全に証明されていない。

22

【0003】更に、チアゾリジンジオン環の5位にピラゾールメチレンが結合した化合物の例が幾つか知られている。例えば、米国特許公報3615608号はN-エチルチアゾリジンジオン誘導体が、日本特開平03-204640号公報、日本特開平01-224749号公報はN-スルフォエチルやN-カルボキシエチルチアゾリジンジオン誘導体が、ハログン化銀フォトグラフィック用材として有用であることを報告している。しかしこれらの化合物が、血糖低下作用を有することは全く知られていない。

- 10 【0004】一方、近年糖尿病や動脈硬化に伴う多様な生理障害を引き起こすものとして、生体内蛋白質の非酵素的糖化が注目されている。一般に食品の加熱処理や貯蔵中に起こる、還元糖とアミノ酸や蛋白質との反応は、メイラード反応として知られている。1970年代には、このメイラード反応が実際に生体内で起こっていることが確認され、最近ではこの反応はグリケーション(glycation)と呼ばれている(J. Biol. Chem., vol. 252, P2998 (1977))。さらに、糖尿病のような慢性な高血糖状態においてはグリケーションが亢進している20事が明らかとされ、これが引き金となって種々の糖尿病性合併症が起こると推測されている(New Eng. J. Med., vol. 314, P403 (1986))。グリケーションの過程はまだ完全に明らかにされてはいないが、種々の生体内蛋白質が還元糖と非酵素的にシップ塩基を形成し、これがアマドリ転位を起こした後に架橋重合して、蛍光を発する褐変物質、AGE(advanced glycosylation end products)に変わると考えられている。ラットの糖尿病性白内障においては、水晶体蛋白のクリスタリンのグリケーションが亢進していることが確認された。更に、30神経ミエリン蛋白質のグリケーションと糖尿病性神経障害、結合組織に存在するコラーゲンやエラスチンのグリケーションと腎機能低下を引き起こす腎糸球体基底膜の肥厚、アテローム性動脈硬化症への関連が推測されている。Brownleeらは、アミノグアニジンが抗グリケーション作用により、糖尿病ラットの動脈壁におけるAGE蛋白の生成を抑制することを報告しており、糖尿病を始めとする疾患を予防するものとして注目されている(Science, vol. 232, P1629 (1986))。しかしながら、上記アミノグアニジンは必ずしもその作用が充分とは言えず、実用的に充分満足できる抗グリケーション剤は未だ見出されていない。

【0005】更に生体内においてグルコース、ガラクトース等のアルドースをソルビトール、ガラクチトール等のポリオールに還元する酵素としてアルドース還元酵素(AR)が知られている。かかる酵素により生じた組織内、臓器へのポリオールの蓄積は種々の糖尿病性合併症(糖尿病性眼症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症等)の発症、進行に強く関与することが知られており、本酵素の阻害剤はこれら合併症の治療薬として有用である。

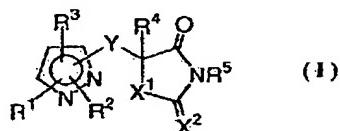
- 50 【0006】この様な背景のもと、本発明者らは、上記

公開特許公報に具体的に記載されていないチアゾリジン類を種々合成して検討した結果、より優れた血糖低下作用を有し、かつ上記化合物では知られていない抗グリケーション作用やアルドース還元酵素阻害活性を併せもつ化合物を見出した。本発明は、糖尿病及び糖尿病性合併症の予防や治療に供し得るピラゾール系チアゾリジン類を提供する。

【0007】本発明に関する新規のピラゾール系チアゾリジン誘導体は、下記の式(1)

【0008】

【化25】



【0009】【式中、X¹は、S又はOを表す。X²は、S、O又はNHを表す。Yは、CR⁶R⁷(R⁶は、水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基を表し、R⁷は、水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基を表すか、R⁴と一緒に結合を表す。)を表す。】

【0010】R²は、C₁-C₁₀アルキル基、C₂-C₁₀アルケニル基、C₂-C₁₀アルキニル基、C₁-C₁₀アルコキシ基、C₂-C₁₀アルケニルオキシ基、C₁-C₁₀アルキルチオ基、C₁-C₁₀モノアルキルアミノ基又はジC₁-C₁₀アルキルアミノ基(該C₁-C₁₀アルキル基、C₂-C₁₀アルケニル基、C₂-C₁₀アルキニル基、C₁-C₁₀アルコキシ基、C₂-C₁₀アルケニルオキシ基、C₁-C₁₀アルキルチオ基、C₁-C₁₀モノアルキルアミノ基及びジC₁-C₁₀アルキルアミノ基はいずれも水酸基又はC₁-C₇アルキル基で置換されていてもよい。)を表すか、
-V-W₁-Z

(Zは、C₃-C₁₀シクロアルキル基、C₃-C₇シクロアルケニル基、C₆-C₁₄芳香族基、C₄-C₁₂複素環芳香族基(該複素環芳香族基は、酸素原子、イオウ原子、窒素原子の中から選ばれたヘテロ原子を最大5個まで環の構成要素として含んでいてもよい)又はC₄-C₆複素脂環式基(該複素脂環式基は、酸素原子、イオウ原子、窒素原子の中から選ばれたヘテロ原子を最大3個まで環の構成要素として含んでいてもよい)を表す(該C₃-C₁₀シクロアルキル基、C₃-C₇シクロアルケニル基、C₆-C₁₄芳香族基、C₄-C₁₂複素環芳香族基又はC₄-C₆複素脂環式基は、合計5個以内の置換基(該置換基は水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₃-C₇シクロアルケニル基、(該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてもよい)、水酸基、C₁-C₇アルコキシ基、C₁-C₇アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、

メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、C₁-C₃アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル(該フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₁-C₃アルコキシ基、C₁-C₃アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい)、1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオン-5-イル、チアゾリジンジオン-5-イルメチルを表す)を有していてもよい)。

【0011】Yは、O、S、SO、SO₂又はNR⁸(R⁸は水素原子又はC₁-C₅アルキル基を表す。)を表す。

【0012】Wは、水酸基、オキソ及びC₁-C₇アルキル基により最大3個まで置換されていてもよい2価のC₁-C₆の飽和又はC₂-C₆の不飽和鎖状炭化水素基を表す。k及びlは、O又は1を表す。)を表すか、

20 【0013】-V-W-V-W-Z

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのV及びWは、それぞれ同じでも異なっていてもよい)を表すか、
-W-V-W-Z

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのWは、それぞれ同じでも異なっていてもよい)を表すか、
-V-W-V-Z

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのVは、それぞれ同じでも異なっていてもよい)を表すか、

30 又は

-W-V-Z

(V、W及びZは、前記と同じ意味を表す)を表す。

【0014】R²及びR³は、各々独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、(該C₁-C₇アルキル基及びC₃-C₇シクロアルキル基は水酸基で置換されていてもよい)フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラニル基、キノリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾイミダゾリル基(該フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラニル基、キノリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾイミダゾリル基は、いずれも水酸基、C₁-C₇アルキル基、C₁-C₇アルコキシ基及びハロゲン原子により最大5個まで置換されていてもよい。)を表し、R²又はR³がピラゾール環上の3位、4位又は5位の炭素原子と結合している場合は上記の置換基の他にハロゲン原子であってもよい。

40

50

【0015】R⁴は、水素原子又はC₁-C₇アルキル基を表すか、R⁷と一緒に結合を表す。

【0016】R⁵は、水素原子又はカルボキシメチル基を表す。

【0017】]で表されるピラゾール系チアゾリジン類又はその塩である。

【0018】式(1)で表される化合物の置換基の定義について、具体的な例を挙げて説明し、各々の置換基について好適なものを説明する。尚、本発明の範囲はこれらの具体例によって限定されるものではない。

【0019】式(1)において示される各置換基を具体的に説明する。

【0020】R¹において、

【0021】C₁-C₁₀アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、i-ペニチル、neo-ペニチル、t-ペニチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、1-メチル-1-エチル-n-ペニチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、3,3-ジメチル-n-ブチル、1-ヘプチル、2-ヘプチル、1-エチル-1,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-2,2-ジメチル-n-プロピル、1-オクチル、3-オクチル、1-メチル-3-n-ヘプチル、6-メチル-2-n-ヘプチル、2-プロピル-1-n-ヘプチル、2,4,4-トリメチル-1-n-ペニチル、1-ノニル、2-ノニル、2,6-ジメチル-4-n-ヘプチル、3-エチル-2,2-ジメチル-3-n-ペニチル、3,5,5-トリメチル-1-n-ヘキシル、1-デシル、2-デシル、4-デシル、3,7-ジメチル-1-n-オクチル及び3,7-ジメチル-3-n-オクチル等が挙げられる。好ましくはC₄-C₁₀アルキル基として、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、1-ペニチル、2-ペニチル、3-ペニチル、i-ペニチル、neo-ペニチル、t-ペニチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、1-メチル-1-エチル-n-ペニチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、3,3-ジメチル-n-ブチル、1-ヘプチル、2-ヘプチル、1-エチル-1,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-2,2-ジメチル-n-プロピル、1-オクチル、3-オクチル、1-メチル-3-n-ヘプチル、6-メチル-2-n-ヘプチル、2-プロピル-1-n-ヘプチル、2,4,4-トリメチル-1-n-ペニチル、1-ノニル、2-ノニル、2,6-ジメチル-4-n-ヘプチル、3-エチル-2,2-ジメチル-3-n-ペニチル、3,5,5-トリメチル-1-n-ヘキシル、1-デシル、2-デシル、4-デシル、3,7-ジメチル-1-n-オクチル及び3,7-ジメチル-3-n-オクチル等が挙げられる。いずれも水酸基又はC₁-C₇アルキル基で置換されていてもよい。

【0022】C₂-C₁₀アルケニル基としては、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチルビニル、1-ブニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-エチル-2-ビニル、1-ペニテニル、2-ペニテニル、3-

ベンテニル、4-ベンテニル、1,2-ジメチル-1-プロペニル、1,2-ジメチル-2-プロペニル、1-エチル-1-プロペニル、1-エチル-2-プロペニル、1-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2,4-ヘキセニル、1-メチル-1-パンテニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、1-ノネニル及び1-デセニル等が挙げられる。好ましくはC₅-C₁₀アルケニル基として、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1,2-ジメチル-1-プロペニル、1,2-ジメチル-2-プロペニル、1-エチル-1-プロペニル、1-エチル-2-プロペニル、1-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、1-i-プロピルビニル、2,4-ペニタジエニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2,4-ヘキサジエニル、1-メチル-1-パンテニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、1-ノネニル及び1-デセニル等が挙げられる。いずれも水酸基又はC₁-C₇アルキル基で置換されていてもよい。

【0023】C₂-C₁₀アルキニル基としては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペニチニル、2-ペニチニル、3-ペニチニル、4-ペニチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニル、1-ノニニル及び1-デシニル等が挙げられ、好ましくはC₅-C₁₀アルキニル基として、1-ペニチニル、2-ペニチニル、3-ペニチニル、4-ペニチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘブチニル、1-オクチニル、1-ノニニル及び1-デシニル等が挙げられる。いずれも水酸基又はC₁-C₇アルキル基で置換されていてもよい。

【0024】C₁-C₁₀アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ及びデシルオキシ等が挙げられ、好ましくはC₄-C₁₀アルコキシ基として、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ及びデシルオキシ等が挙げられる。いずれも水酸基又はC₁-C₇アルキル基で置換されていてもよい。

【0025】C₂-C₁₀アルケニルオキシ基としては、エテニルオキシ、1-プロペニルオキシ、2-プロペニルオキシ、1-ブテニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、1-ペニテニルオキシ、2-ペニテニルオキシ、3-ペニテニルオキシ、4-ペニテニルオキシ、2,4-ペニタジエニルオキシ、1-ヘキセニルオキシ、2-ヘキセニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、4-ヘキセニルオキシ、5-ヘキセニルオキシ、2,4-ヘキサジエニルオキシ、1-ヘプテニルオキシ、1-オクテニルオキシ、1-ノネニルオキシ及び

1-デセニルオキシ等が挙げられ、好ましくはC₆-C₁₀アルケニルオキシ基として、1-ペンテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ペンテニルオキシ、4-ペンテニルオキシ、2,4-ペンタジエニルオキシ、1-ヘキセニルオキシ、2-ヘキセニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、4-ヘキセニルオキシ、5-ヘキセニルオキシ、2,4-ヘキサジエニルオキシ、1-ヘプタニルオキシ、1-オクテニルオキシ、1-ノネニルオキシ及び1-デセニルオキシ等が挙げられる。いずれも水酸基又はC₁-C₇アルキル基で置換されていてよい。

【0026】C₁-C₁₀アルキルオキシ基としては、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシ、n-ブチルオキシ、i-ブチルオキシ、s-ブチルオキシ、t-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ及びデシルオキシ等が挙げられ、好ましくはC₆-C₁₀アルキルオキシ基として、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ及びデシルオキシ等が挙げられる。いずれも水酸基又はC₁-C₇アルキル基で置換されていてよい。

【0027】C₁-C₁₀モノアルキルアミノ基としては、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、i-ブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ヘプチルアミノ、オクチルアミノ、ノニルアミノ及びデシルアミノ等が挙げられ、好ましくはC₆-C₁₀モノアルキルアミノ基として、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ヘプチルアミノ、オクチルアミノ、ノニルアミノ及びデシルアミノ等が挙げられる。いずれも水酸基又はC₁-C₇アルキル基で置換されていてよい。

【0028】ジC₁-C₁₀アルキルアミノ基として、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-n-プロピルアミノ、ジ-i-プロピルアミノ、ジ-n-ヘキシルアミノ、N-メチル-N-n-ペンチルアミノ、N-メチル-N-n-ヘキシルアミノ、N-メチル-N-n-ヘプチルアミノ、N-メチル-N-n-オクチルアミノ、N-メチル-N-n-ノニルアミノ、及びN-メチル-N-n-デシルアミノ等が挙げられ、好ましくはN-メチル-N-n-ペンチルアミノ、N-メチル-N-n-ヘキシルアミノ、N-メチル-N-n-ヘプチルアミノ、N-メチル-N-n-オクチルアミノ、N-メチル-N-n-ノニルアミノ、及びN-メチル-N-n-デシルアミノ等が挙げられる。いずれも水酸基又はC₁-C₇アルキル基で置換されていてよい。

【0029】Zにおいて、

【0030】C₃-C₁₀シクロアルキル基としては、シクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、4-メチルシクロヘキシル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、ビシクロ

[2, 2, 1] ヘプチル、ビシクロ [3, 1, 1] ヘプチル、ビシクロ [2, 2, 2] オクチル、1-アダマンチル、

チル及び2-アダマンチル等が挙げられ、好ましくは、C₆-C₁₀シクロアルキル基として、シクロヘキシル、ビシクロ [2, 2, 1] ヘプチル、ビシクロ [3, 1, 1] ヘプチル、ビシクロ [2, 2, 2] オクチル、1-アダマンチル及び2-アダマンチル等が挙げられる。いずれも、合計5個以内の置換基（該置換基は水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₃-C₇シクロアルケニル基、（該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてよい。）、水酸基、C₁-C₇アルコキシ基、C₁-C₇アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、C₁-C₃アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル（該フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、C₁-C₇アルキル基、C

10 s-C₇シクロアルキル基、C₁-C₃アルコキシ基、C₁-C₃アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてよい。）、1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオーン-5-イル、チアゾリジンジオーン-5-イルメチルを表す。）を有していてよい。

【0031】C₃-C₇シクロアルケニル基として、シクロヘキセニル（該シクロヘキセニルとしては、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニルが挙げられる。）、シクロペンタジエニル、2-ビシクロ

[2, 2, 1] ヘプテニル及び2, 5-ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタジエニル等が挙げられる。いずれも、合計5個以内の置換基（該置換基は水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₃-C₇シクロアルケニル基、（該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてよい。）、水酸基、C₁-C₇アルコキシ基、C₁-C₇アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、C₁-C₃アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル（該フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₁-C₃アルコキシ基、C₁-C₃アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてよい。）、

40 1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、

50 1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリ

ル、チアゾリジンジオニ-5-イル、チアゾリジンジオニ-5-イルメチルを表す。) を有していてもよい。

【0032】 C_6-C_{14} 芳香族基として、フェニル、ナフチル(該ナフチルとしては、 α -ナフチル、 β -ナフチルが挙げられる。)、インデニル(該インデニルとしては、1-インデニル、2-インデニル、3-インデニル、4-インデニル、5-インデニル、6-インデニル、7-インデニルが挙げられる。)、インダニル(該インダニルとしては1-インダニル、2-インダニル、4-インダニル、5-インダニルが挙げられる。)、又はフルオレニル(該フルオレニルとしては、1-フルオレニル、2-フルオレニル、3-フルオレニル、4-フルオレニル、9-フルオレニルが挙げられる。)等が挙げられ、好ましくは C_6-C_{14} 芳香族基として、フェニル、ナフチル(該ナフチルとしては、 α -ナフチル、 β -ナフチルが挙げられる。)、又はフルオレニル(該フルオレニルとしては、1-フルオレニル、2-フルオレニル、3-フルオレニル、4-フルオレニル、9-フルオレニルが挙げられる。)等が挙げられる。いずれも、合計5個以内の置換基(該置換基は水素原子、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_3-C_7 シクロアルケニル基、(該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてもよい。)、水酸基、 C_1-C_7 アルコキシ基、 C_1-C_7 アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、 C_1-C_3 アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル(該フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい。)、1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオニ-5-イル、チアゾリジンジオニ-5-イルメチルを表す。)を有していてもよい。

【0033】 C_4-C_{12} 複素環芳香族基が、フリル(該フリルとしては、2-フリル、3-フリルが挙げられる。)、チエニル(該チエニルとしては、2-チエニル、3-チエニルが挙げられる。)、ピロリル(該ピロリルとしては、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリルが挙げられる。)、オキサゾリル(該オキサゾリルとしては、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリルが挙げられる。)、チアゾリル(該チアゾリルとしては、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリルが挙げられる。)、イソオキサゾリル(該イソオキサゾリルとしては、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イン

- オキサゾリルが挙げられる。)、イソチアゾリル(該イソチアゾリルとしては、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリルが挙げられる。)、フラザニル(該フラザニルとしては、3-フラザニルが挙げられる。)、ピラゾリル(該ピラゾリルとしては、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリルが挙げられる。)、オキソピラゾリル(該オキソピラゾリルとしては、3-オキソピラゾール-1-イル、3-オキソピラゾール-2-イル、3-オキソピラゾール-3-イル、3-オキソピラゾール-4-イル、4-オキソピラゾール-3-イルが挙げられる。)、イミダゾリル(該イミダゾリルとしては、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリルが挙げられる。)、オキソイミダゾリル(該オキソイミダゾリルとしては、2-オキソイミダゾール-1-イル、2-オキソイミダゾール-4-イルが挙げられる。)、トリアゾリル(該トリアゾリルとしては、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-2-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,4-トリアゾール-4-イルが挙げられる。)、トリアゾロニル(該トリアゾロニルとしては、1,2,4(2H,4H)-トリアゾール-3-オン-2-イル、1,2,4(2H,4H)-トリアゾール-3-オン-4-イル、1,2,4(2H,4H)-トリアゾール-3-オン-5-イル、1,2,4(1H,2H)-トリアゾール-3-オン-2-イル、1,2,4(1H,2H)-トリアゾール-3-オン-5-イルが挙げられる。)、テトラゾリル(該テトラゾリルとしては、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリルが挙げられる。)、ピラニル(該ピラニルとしては、2-ピラニル、3-ピラニル、4-ピラニルが挙げられる。)、ピリジル(該ピリジルとしては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルが挙げられる。)、ピリドニル(該ピリドニルとしては、2-ピリドン-1-イル、2-ピリドン-3-イル、2-ピリドン-4-イル、2-ピリドン-5-イル、2-ピリドン-6-イル、4-ピリドン-1-イル、4-ピリドン-2-イル、4-ピリドン-3-イルが挙げられる。)、ピリダジニル(該ピリダジニルとしては、3-ピリダジニル、4-ピリダジニルが挙げられる。)、ピリダジノニル(該ピリダジノニルとしては、3(2H)-ピリダジノン-2-イル、3(2H)-ピリダジノン-4-イル、3(2H)-ピリダジノン-5-イル、3(2H)-ピリダジノン-6-イル、4(1H)-ピリダジノン-1-イル、4(1H)-ピリダジノン-3-イル、4(1H)-ピリダジノン-5-イル、4(1H)-ピリダジノン-6-イルが挙げられる。)、ピリミジニル(該ピリミジニルとしては、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニルが挙げられる。)、ピリミジノニル(該ピリミジノニルとしては、2(1H)-ピリミジノン-1-イル、2(1H)-ピリミジノン-4-イル、2(1H)-ピリミジノン-5-イル、2(1H)-ピリミジノン-6-イル、4(3H)-ピリミジノン-2-イル、4(3H)-ピリミジノン-3-イル、4(3H)-ピリミジノン-5-イル、4(3H)-ピリミジノン-6-イル、4(1H)-ピリミジノン-1-イル、4(1H)-

ピリミジノン-2-イル、4(1H)-ピリミジノン-5-イル、4(1H)-ピリミジノン-6-イルが挙げられる。)、ピラジニル（該ピラジニルとしては、2-ピラジニル、2(1H)-ピラジン-1-イル、2(1H)-ピラジン-3-イル、2(1H)-ピラジン-5-イル、2(1H)-ピラジン-6-イルが挙げられる。）、トリアジニル（該トリアジニルとしては、1,2,3-トリアジン-4-イル、1,2,3-トリアジン-5-イル、1,2,4-トリアジン-3-イル、1,2,4-トリアジン-5-イル、1,2,4-トリアジン-6-イルが挙げられる。）、テトラジニル（該テトラジニルとしては、1,2,3,4-テトラジン-5-イル、1,2,4,5-テトラジン-3-イルが挙げられる。）、インドリル（該インドリルとしては、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリルが挙げられる。）、キノリル（該キノリルとしては、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリルが挙げられる。）、キノロニル（該キノロニルとしては、2-キノロン-1-イル、2-キノロン-3-イル、2-キノロン-4-イル、2-キノロン-5-イル、2-キノロン-6-イル、2-キノロン-7-イル、2-キノロン-8-イル、4-キノロン-1-イル、4-キノロン-2-イル、4-キノロン-3-イル、4-キノロン-5-イル、4-キノロン-6-イル、4-キノロン-7-イル、4-キノロン-8-イルが挙げられる。）、ベンゾフラニル（該ベンゾフラニルとしては、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル、4-ベンゾフラニル、5-ベンゾフラニル、6-ベンゾフラニル、7-ベンゾフラニルが挙げられる。）、ベンゾチエニル（該ベンゾチエニルとしては、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル、4-ベンゾチエニル、5-ベンゾチエニル、6-ベンゾチエニル、7-ベンゾチエニルが挙げられる。）、イソキノリル（該イソキノリルとしては、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリルが挙げられる。）、イソキノロニル（該イソキノロニルとしては、1-イソキノロン-2-イル、1-イソキノロン-3-イル、1-イソキノロン-4-イル、1-イソキノロン-5-イル、1-イソキノロン-6-イル、1-イソキノロン-7-イル、1-イソキノロン-8-イル、3-イソキノロン-2-イル、3-イソキノロン-4-イル、3-イソキノロン-5-イル、3-イソキノロン-6-イル、3-イソキノロン-7-イル、3-イソキノロン-8-イルが挙げられる。）、ベンゾキサゾリル（該ベンゾキサゾリルとしては、2-ベンゾキサゾリル、4-ベンゾキサゾリル、5-ベンゾキサゾリル、6-ベンゾキサゾリル、7-ベンゾキサゾリルが挙げられる。）、ベンゾチアゾリル（該ベンゾチアゾリルとしては、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリルが挙げられる。）、ベンゾピラゾリル（ベンゾピラゾリルとしては、1-ベンゾピラゾリル、2-ベンゾピラゾリル、3-ベンゾピラゾリル、4-ベンゾピラゾリル、5-ベンゾピラゾリル、6-ベンゾピラゾリル、7-ベンゾピラ

ゾリルが挙げられる。）、ベンゾイミダゾリル（該ベンゾイミダゾリルとしては、1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、4-ベンゾイミダゾリル、5-ベンゾイミダゾリルが挙げられる。）、ベンゾトリアゾリル（該ベンゾトリアゾリルとしては、1-ベンゾトリアゾリル、4-ベンゾトリアゾリル、5-ベンゾトリアゾリルが挙げられる。）、ベンゾピラニル（該ベンゾピラニルとしては、2-ベンゾピラニル、3-ベンゾピラニル、4-ベンゾピラニル、5-ベンゾピラニル、6-ベンゾピラニル、7-ベンゾピラニル、8-ベンゾピラニルが挙げられる。）、インドリジニル（該インドリジニルとしては、1-インドリジニル、2-インドリジニル、3-インドリジニル、5-インドリジニル、6-インドリジニル、7-インドリジニルが挙げられる。）、ブリニル（該ブリニルとしては、2-ブリニル、6-ブリニル、7-ブリニル、8-ブリニルが挙げられる。）、フタラジニル（該フタラジニルとしては、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニルが挙げられる。）、オキソフタラジニル（該オキソフタラジニルとしては、1-オキソフタラジン-2-イル、1-オキソフタラジン-4-イル、1-オキソフタラジン-5-イル、1-オキソフタラジン-6-イル、1-オキソフタラジン-7-イル、1-オキソフタラジン-8-イルが挙げられる。）、ナフチリジニル（該ナフチリジニルとしては、2-ナフチリジニル、3-ナフチリジニル、4-ナフチリジニルが挙げられる。）、キノキサリニル（該キノキサリニルとしては、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニルが挙げられる。）、キナゾリニル（該キナゾリニルとしては、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニルが挙げられる。）、シンノリニル（該シンノリニルとしては、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニルが挙げられる。）、ベンゾジオキサニル（該ベンゾジオキサニルとしては、1,4-ベンゾジオキサン-2-イル、1,4-ベンゾジオキサン-5-イル、1,4-ベンゾジオキサン-6-イルが挙げられる。）、オキソナフタレンニル（該オキソナフタレンニルとしては、1,4-オキソナフタレン-2-イル、1,4-オキソナフタレン-5-イル、1,4-オキソナフタレン-6-イルが挙げられる。）、2,3-ジヒドロベンゾフラニル（該2,3-ジヒドロベンゾフラニルとしては、2,3-ジヒドロ-4-ベンゾフラニル、2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル、2,3-ジヒドロ-6-ベンゾフラニル、2,3-ジヒドロ-7-ベンゾフラニルが挙げられる。）、ベンゾチアジニル（該ベンゾチアジニルとしては、1,4-ベンゾチアジン-2-イル、1,4-ベンゾチアジン-3-イル、1,4-ベンゾチアジン-4-イル、1,4-ベンゾチアジン-5-イル、1,4-ベンゾチアジン-6-イル、1,4-ベンゾチアジン-7-イル、1,4-ベンゾチアジン-8-イルが挙げられる。）、ブテリジニル（該ブテリジニルとしては、2-ブテリジニル、4-ブテリジニル、6-ブテリジニル、7-ブ

テリジニルが挙げられる。）、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニル（該ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニルとしては、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルが挙げられる。）、ピラゾロ [5, 1-c] [1, 2, 4] トリアジニル（該ピラゾロ [5, 1-c] [1, 2, 4] トリアジニルとしては、ピラゾロ [5, 1-c] [1, 2, 4] トリアシン-3-イル、ピラゾロ [5, 1-c] [1, 2, 4] トリアシン-4-イル、ピラゾロ [5, 1-c] [1, 2, 4] トリアシン-7-イル、ピラゾロ [5, 1-c] [1, 2, 4] トリアシン-8-イルが挙げられる。）、チアゾロ [3, 2-b] トリアゾリル（該チアゾロ [3, 2-b] トリアゾリルとしては、チアゾロ [3, 2-b] トリアゾール-2-イル、チアゾロ [3, 2-b] トリアゾール-5-イル、チアゾロ [3, 2-b] トリアゾール-6-イルが挙げられる。）、ベンゾピラノ [2, 3-b] ピリジル（該ベンゾピラノ [2, 3-b] ピリジルとしては、ベンゾピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル、ベンゾピラノ [2, 3-b] ピリジン-3-イル、ベンゾピラノ [2, 3-b] ピリジン-4-イル、ベンゾピラノ [2, 3-b] ピリジン-5-イル、ベンゾピラノ [2, 3-b] ピリジン-6-イル、ベンゾピラノ [2, 3-b] ピリジン-7-イル、ベンゾピラノ [2, 3-b] ピリジン-8-イル、ベンゾピラノ [2, 3-b] ピリジン-9-イルが挙げられる。）、5H-ベンゾピラノ [2, 3-b] ピリドニル（該5H-ベンゾピラノ [2, 3-b] ピリドニルとしては、5H-ベンゾピラノ [2, 3-b] ピリジン-5-オン-2-イル、5H-ベンゾピラノ [2, 3-b] ピリジン-5-オン-3-イル、5H-ベンゾピラノ [2, 3-b] ピリジン-5-オン-4-イル、5H-ベンゾピラノ [2, 3-b] ピリジン-5-オン-6-イル、としては、5H-ベンゾピラノ [2, 3-b] ピリジン-5- オン-7-イル、5H-ベンゾピラノ [2, 3-b] ピリジン-5-オン-8-イルが挙げられる。）、キサンテニル（該キサンテニルとしては、1-キサンテニル、2-キサンテニル、3-キサンテニル、4-キサンテニル、9-キサンテニルが挙げられる。）、フェノキサチイニル（該フェノキサチイニルとしては、1-フェノキサチイニル、2-フェノキサチイニル、3-フェノキサチイニル、4-フェノキサチイニルが挙げられる。）、カルバゾリル（該カルバゾリルとしては、1-カルバゾリル、2-カルバゾリル、3-カルバゾリル、4-カルバゾリル、9-カルバゾリルが挙げられる。）、アクリジニル（該アクリジニルとしては、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニルが挙げられる。）、フェナジニル（該フェナジニルとしては、1-フェナジニル、2-フェナジニル、3-フェナジニル、4-フェナジニルが挙げられる。）、フェノチアジニル（該フェノチアジニルとしては、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル、10-フェノチアジニルが挙げられる。）、フェノキサジニル（該フェノキサジニルとして

は、1-フェノキサジニル、2-フェノキサジニル、3-フェノキサジニル、4-フェノキサジニル、10-フェノキサジニルが挙げられる。）、又はチアントレニル（該チアントレニルとしては、1-チアントレニル、2-チアントレニル、3-チアントレニル、4-チアントレニル、6-チアントレニル、7-チアントレニル、8-チアントレニル、9-チアントレニルが挙げられる。）等が挙げられる。好ましいC₆-C₁₂複素環芳香族基としては、フリル（該フリルとしては、2-フリル、3-フリルが挙げられる。）、チエニル（該チエニルとしては、2-チエニル、3-チエニルが挙げられる。）、ピロリル（該ピロリルとしては、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリルが挙げられる。）、オキサゾリル（該オキサゾリルとしては、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリルが挙げられる。）、チアゾリル（該チアゾリルとしては、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリルが挙げられる。）、イソオキサゾリル（該イソオキサゾリルとしては、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリルが挙げられる。）、イソチアゾリル（該イソチアゾリルとしては、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリルが挙げられる。）、イミダゾリル（該イミダゾリルとしては、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリルが挙げられる。）、ピリジル（該ピリジルとしては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルが挙げられる。）、ピリダジニル（該ピリダジニルとしては、3-ピリダジニル、4-ピリダジニルが挙げられる。）、ピリダジノニル（該ピリダジノニルとしては、3(2H)-ピリダジノン-2-イル、3(2H)-ピリダジノン-4-イル、3(2H)-ピリダジノン-5-イル、3(2H)-ピリダジノン-6-イルが挙げられる。）、ピリミジニル（該ピリミジニルとしては、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニルが挙げられる。）、ピラジニル（該ピラジニルとしては、2-ピラジニルが挙げられる。）、インドリル（該インドリルとしては、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリルが挙げられる。）、キノリル（該キノリルとしては、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリルが挙げられる。）、ベンゾキサゾリル（該ベンゾキサゾリルとしては、2-ベンゾキサゾリル、4-ベンゾキサゾリル、5-ベンゾキサゾリル、6-ベンゾキサゾリル、7-ベンゾキサゾリルが挙げられる。）、ベンゾチアゾリル（該ベンゾチアゾリルとしては、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリルが挙げられる。）、ベンゾイミダゾリル（該ベンゾイミダゾリルとしては、1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、4-ベンゾイミダゾリル、5-ベンゾイミダゾリルが挙げられる。）、フタラジニル（該フタラジニルとしては、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニルが挙げられる。）、キノキシリ

ニル（該キノキサリニルとしては、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニルが挙げられる。）、ベンゾチアジニル（該ベンゾチアジニルとしては、1,4-ベンゾチアジン-2-イル、1,4-ベンゾチアジン-3-イル、1,4-ベンゾチアジン-4-イル、1,4-ベンゾチアジン-5-イル、1,4-ベンゾチアジン-6-イル、1,4-ベンゾチアジン-7-イル、1,4-ベンゾチアジン-8-イルが挙げられる。）、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジニル（該ピラゾロ[1,5-a]ピリミジニルとしては、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルが挙げられる。）、ピラゾロ[5,1-c][1,2,4]トリアジニル（該ピラゾロ[5,1-c][1,2,4]トリアジニルとしては、ピラゾロ[5,1-c][1,2,4]トリアジン-3-イル、ピラゾロ[5,1-c][1,2,4]トリアジン-4-イル、ピラゾロ[5,1-c][1,2,4]トリアジン-7-イル、ピラゾロ[5,1-c][1,2,4]トリアジン-8-イルが挙げられる。）、チアゾロ[3,2-b]トリアゾリル（該チアゾロ[3,2-b]トリアゾリルとしては、チアゾロ[3,2-b]トリアゾール-2-イル、チアゾロ[3,2-b]トリアゾール-5-イル、チアゾロ[3,2-b]トリアゾール-6-イルが挙げられる。）、及びベンゾピラノ[2,3-b]ピリジル（該ベンゾピラノ[2,3-b]ピリジルとしては、ベンゾピラノ[2,3-b]ピリジン-2-イル、ベンゾピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル、ベンゾピラノ[2,3-b]ピリジン-5-イル、ベンゾピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル、ベンゾピラノ[2,3-b]ピリジン-7-イル、ベンゾピラノ[2,3-b]ピリジン-8-イル、ベンゾピラノ[2,3-b]ピリジン-9-イルが挙げられる。）等が挙げられる。いずれも、合計5個以内の置換基（該置換基は水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₃-C₇シクロアルケニル基、（該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてよい。）、水酸基、C₁-C₇アルコキシ基、C₁-C₇アルキルオキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、C₁-C₃アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル（該フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₁-C₃アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてよい。）、1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオン-5-イル、チアゾリジンジオン-5-イルメチルを表す。）を有していてよい。

- 【0034】C₄-C₆複素脂環式基が、ピペリジル（該ピペリジルとしては、1-ピペリジル、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジルが挙げられる。）、ピロリジニル（該ピロリジニルとしては、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニルが挙げられる。）、イミダゾリジニル（該イミダゾリジニルとしては、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニルが挙げられる。）、ピラゾリジニル（該ピラゾリジニルとしては、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニルが挙げられる。）、モルホニリル（該モルホニリルとしては、2-モルホニリル、3-モルホニリル、4-モルホニリルが挙げられる。）、又はテトラヒドロフラニル（該テトラヒドロフラニルとしては、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニルが挙げられる。）等が挙げられる。いずれも、合計5個以内の置換基（該置換基は水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₃-C₇シクロアルケニル基、（該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてよい。）、水酸基、C₁-C₇アルコキシ基、C₁-C₇アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、C₁-C₃アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル（該フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₁-C₃アルコキシ基、C₁-C₃アルキルチオ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてよい。）、1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオン-5-イル、チアゾリジンジオン-5-イルメチルを表す。）を有していてよい。
- 【0035】R^a、R^b、R^cにおいて、
- 【0036】C₁-C₇アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル及びn-ヘプチル等が挙げられる。好ましくは、メチル、エチル及びn-プロピル等が挙げられる。いずれも水酸基で置換されていてよい。
- 【0037】C₃-C₇シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル及びビシクロ[3.1.1]ヘプチル等が挙げられる。好ましくは、シクロプロピル及びシクロヘキシル等が挙げられる。いずれも水酸基で置換されていてよい。

い。

【0038】 C_3-C_7 シクロアルケニル基としては、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロペンタジエニル、2-ビシクロ[2.2.1]ヘプテニル及び2,5-ビシクロ[2.2.1]ヘプタジエニル等が挙げられる。いずれも水酸基で置換されていてもよい。

【0039】 C_1-C_7 アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ及びヘプチルオキシ等が挙げられる。

【0040】 C_1-C_7 アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、i-プロピルチオ、n-ブチルチオ、i-ブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ及びヘプチルチオ等が挙げられる。

【0041】ナフチル基としては、 α -ナフチル基及び β -ナフチル基が挙げられる。フラニル基としては、2-フラニル基及び3-フラニル基が挙げられる。チエニル基としては、2-チエニル基及び3-チエニル基が挙げられる。イミダゾリル基としては1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基、及び4-イミダゾリル基が挙げられる。ピリジル基としては、2-ピリジル基、3-ピリジル基及び4-ピリジル基が挙げられる。いずれも、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、 C_1-C_3 アルキルチオ基、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい。

【0042】フェニル基及びベンジル基は、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、 C_1-C_3 アルキルチオ基、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい。

【0043】 C_1-C_3 アルコキシカルボニル基として、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル及びi-プロポキシカルボニル等が挙げられる。

【0044】ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられ、好ましくは、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子が挙げられる。

【0045】 R^2 及び R^3 は各々独立して、水素原子、 C_1-C_7 アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル及びn-ヘプチル等が挙げられ、好ましくはメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル又はt-ブチル等が挙げられる。該 C_1-C_7 アルキル基は水酸基により最大2個、好ましくは1個まで置換を受けていてもよい。）、 C_3-C_7 シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シ

クロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル及びビシクロ[3.1.1]ヘプチル等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル又はシクロヘキシル等が挙げられる。該 C_3-C_7 シクロアルキル基は水酸基により最大2個、好ましくは1個まで置換を受けていてもよい。）、ナフチル基（例えば、 α -ナンチル基及び β -ナンチル基が挙げられる。）、ベンジル基、ピリジル基（例えば、2-ピリジル基、3-ピリジル基及び4-ピリジル基等が挙げられ、好ましくは2-ピリジル基等が挙げられる。）、ピリミジニル基（例えば、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基及び5-ピリミジニル基等が挙げられる。）、ピリダジニル基（例えば、3-ピリダジニル基及び4-ピリダジニル基等が挙げられる。）、フラニル基（例えば、2-フラニル基及び3-フラニル基等が挙げられる。）、チエニル基（例えば、2-チエニル基及び3-チエニル基等が挙げられる。）、ピロリル基（例えば、1-ピロリル基、2-ピロリル基及び3-ピロリル基等が挙げられる。）、ピラゾリル基（例えば、1-ピラゾリル基、3-ピラゾリル基及び4-ピラゾリル基等が挙げられる。）、イミダゾリル基（例えば、1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基及び4-イミダゾリル基等が挙げられる。）、ピラニル基（例えば、2-ピラニル、3-ピラニル及び4-ピラニル等が挙げられ、好ましくは2-ピラニル、等が挙げられる。）、キノリル基（例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル及び8-キノリル等が挙げられ、好ましくは2-キノリル等が挙げられる。）、ベンゾオキサゾリル基（例えば、2-ベンゾオキサゾリル基、4-ベンゾオキサゾリル基、5-ベンゾオキサゾリル基、6-ベンゾオキサゾリル基及び7-ベンゾオキサゾリル基等が挙げられ、好ましくは2-ベンゾオキサゾリル基等が挙げられる。）、ベンゾチアゾリル基（例えば、2-ベンゾチアゾリル基、4-ベンゾチアゾリル基、5-ベンゾチアゾリル基、6-ベンゾチアゾリル基及び7-ベンゾチアゾリル基等が挙げられ、好ましくは2-ベンゾチアゾリル基等が挙げられる。）、ベンゾイミダゾリル基（例えば、1-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、4-ベンゾイミダゾリル基及び5-ベンゾイミダゾリル基等が挙げられ、好ましくは2-ベンゾイミダゾリル基等が挙げられる。）を表す。

【0046】 R^2 及び R^3 がピラゾール環上の3位、4位又は5位の炭素原子と結合している場合のハロゲン原子の例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられ、好ましくは、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子が挙げられ、更に好ましくは塩素原子又は臭素原子が挙げられる。

【0047】 R^2 及び R^3 が、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル

基、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラニル基、キノリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、及びベンゾイミダゾリル基を表す場合、該ソエニル基、ナソチル基、ベンジル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラニル基、キノリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、及びベンゾイミダゾリル基の置換基の説明において、

【0048】 C_1-C_7 アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル及びn-ヘプチル等が挙げられ、好ましくはメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル又はt-ブチル等が挙げられる。

【0049】 C_1-C_7 アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ及びヘプチルオキシ等が挙げられ、好ましくはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ又はt-ブトキシ等が挙げられる。

【0050】ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられ、好ましくは、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子が挙げられる。

【0051】更に上記に示される置換基の例の中で、 R^2 及び R^3 は、好ましくはピラゾール環上の1位の窒素原子上又は4位の炭素原子上に結合し、 R^2 及び R^3 がピラゾール環上の4位の炭素原子上に結合している場合、更に好ましくは水素原子、メチル、エチル、フェニル基、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子を表す。 R^2 及び R^3 がピラゾール環上の1位の窒素原子上に結合している場合、更に好ましくは水素原子、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、α-ナフチル基、β-ナフチル基、2-ピリジル基、ベンジル基、を表す。

【0052】 R^4 は、水素原子又は C_1-C_7 アルキル基（例えばメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル及びn-ヘプチル等が挙げられ、好ましくはメチル等が挙げられる）を表すか、 R^7 と一緒になって結合を表し、好ましくは水素原子又はメチルを表すか、 R^7 と一緒になって結合を表し、更に好ましくは水素原子を表すか、又は R^7 と一緒になって結合を表す。

【0053】 R^5 は、水素原子又はカルボキシメチル基を表し、好ましくは水素原子を表す。

【0054】 R^6 は、水素原子、 C_1-C_7 アルキル基（例えばメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチ

ル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル及びn-ヘプチル等が挙げられ、好ましくはメチル等が挙げられる）及び C_3-C_7 シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル等が挙げられる）を表し、好ましくは水素原子又はメチルを表し、更に好ましくは水素原子を表す。

【0055】 R^7 は、水素原子、 C_1-C_7 アルキル基（例えばメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル及びn-ヘプチル等が挙げられ、好ましくはメチル等が挙げられる）及び C_3-C_7 シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル等が挙げられる）を表すか、 R^4 と一緒にになって結合を表し、好ましくは水素原子を表すか、 R^4 と一緒にになって結合を表す。

【0056】 X^1 はS又はOを表し、好ましくはSを表す。

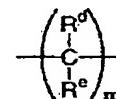
【0057】 X^2 はS、O又はNHを表し、好ましくはO又はSを表し、更に好ましくはOを表す。

【0058】VはO、S、SO、SO₂及びNR^a（R^aは水素原子又はC₁-C₆アルキル（例えばメチル、エチル、n-プロピル又はi-プロピルが挙げられ、好ましくはメチルを表す。）を表す）を表し、好ましくはO、S又はNR^aを表し、更に好ましくはOを表す。

【0059】Wは、水酸基、オキソ及びC₁-C₇アルキル基により最大3個、好ましくは2個まで置換されていてもよい2価のC₁-C₆の飽和又はC₂-C₆の不飽和鎖状炭化水素基を表す。上記のC₁-C₇アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル及びn-ヘプチル等が挙げられ、好ましくはメチルが挙げられる。

【0060】Wとして好ましくは、

【化26】



〔式中、mは1～5を示す。R^d及びR^eは、各々独立に、水素原子、メチル基又は水酸基を表すか、R^d及びR^eが一緒にになってオキソ基を表すか、隣接するR^dとR^eが一緒にになって二重結合を表すか、隣接するR^d、R^d及びR^e、R^eが一緒にになって三重結合を表す。（但し、Oに隣接する一番目の炭素原子上に存在するR^dとR^eが、水酸基を表す場合と、R^dとR^eが一緒にになってオキソ基を表す場合を除く。）〕が挙げられる。

【0061】Yは、好ましくはピラゾール環上の3位又

41

は5位の炭素原子上に結合し、R¹は、好ましくはビラゾール環上の3位、4位又は5位の炭素原子上に結合し、更に好ましくは3位又は5位の炭素原子上に結合する。

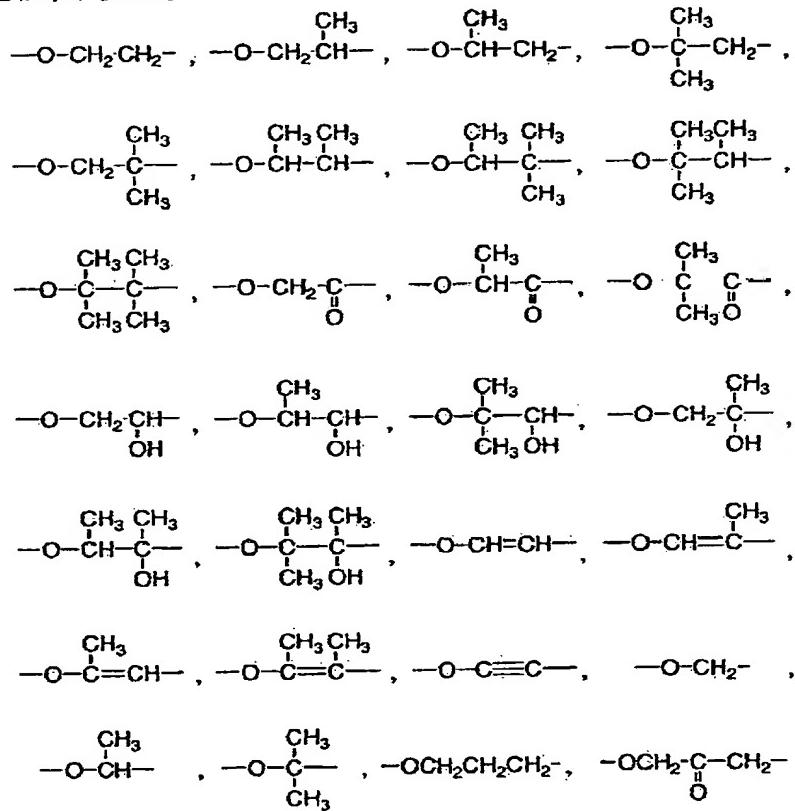
【0062】R¹としては、上記の他に—V_K—W₁—Z、—V—W—V—W—Z、—W—V—W—Z、—V—W—V—Z及び—W—V—Zが挙げられる。

*

* 【0063】—V_K—W₁—Zの例としては、—O—W—Zと—W—Zが挙げられる。上記の—O—W—の好ましい例としては、

【0064】

【化27】

又は $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$

【0065】が挙げられる。

※【0067】

【0066】さらに好ましい例としては、

※【化28】

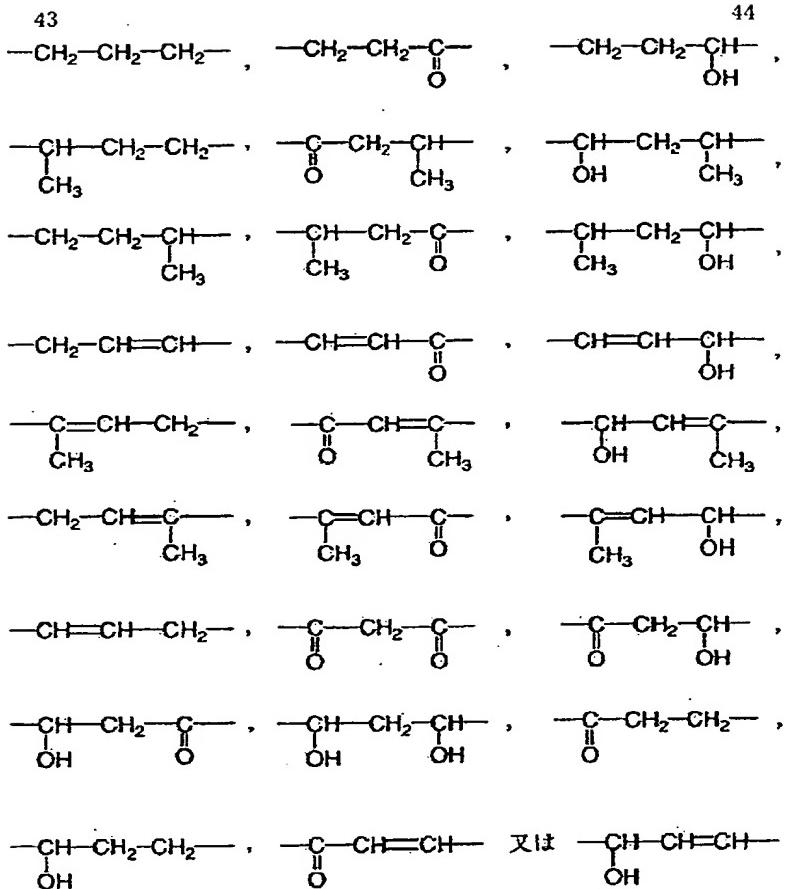
$$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-, -\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-, -\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{CH}}{\text{C}}}-\text{CH}-$$

【0068】が挙げられる。

【0070】

【0069】又、—W—の好ましい例として

【化29】

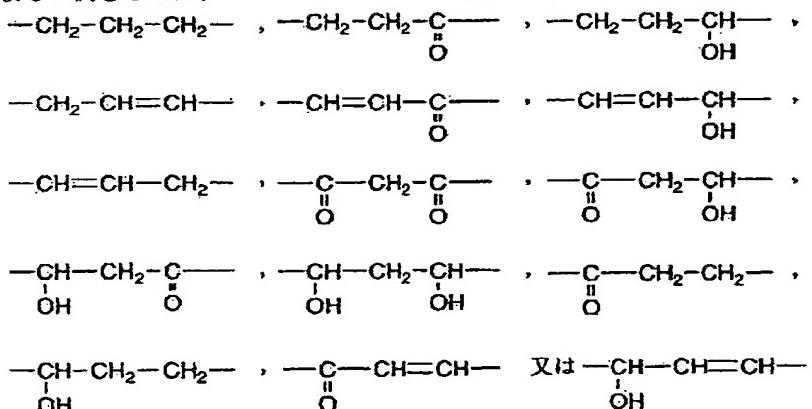


【0071】が挙げられる。

* 【0073】

【0072】さらに好ましい例としては、

* 【化30】



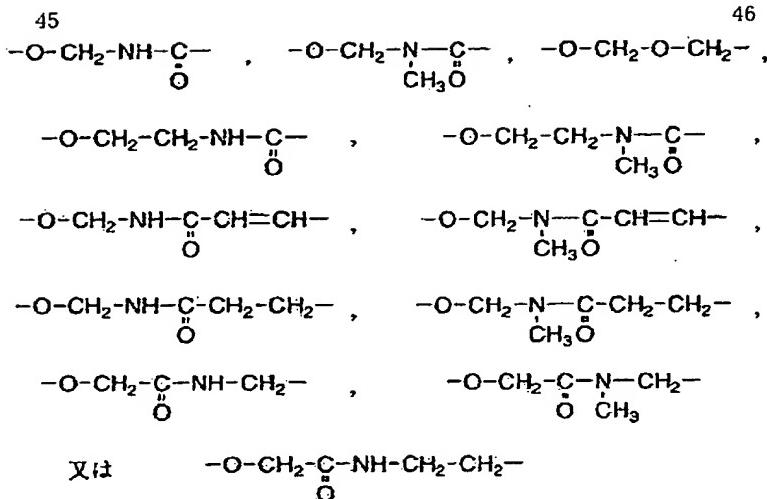
【0074】が挙げられる。

40 は、

【0075】 $\text{---V---W---V---W---Z}$ の好ましい例として
は、 $\text{---O---W---V---W---Z}$ が挙げられ、さらに好ましく

【0076】

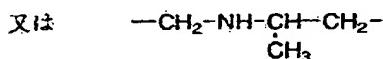
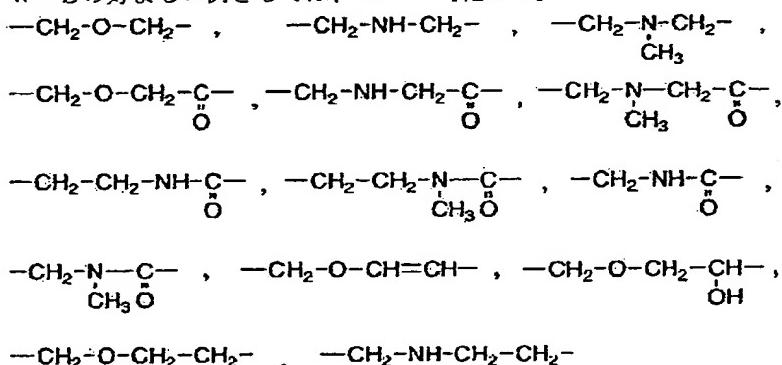
【化31】



【0077】が挙げられる。

* 【0079】

【0078】-W-V-W-Zの好ましい例としては、* 【化32】

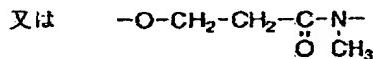
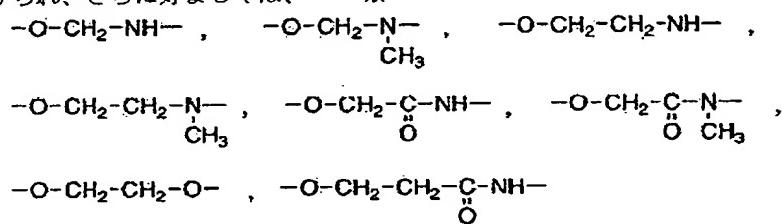


【0080】が挙げられる。

30* 【0082】

【0081】-V-W-V-Zの好ましい例としては、

【化33】

-O-W-V-Zが挙げられ、さらに好ましくは、*
 ()

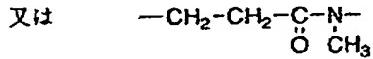
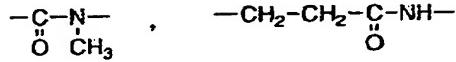
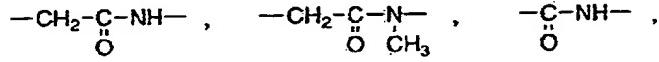
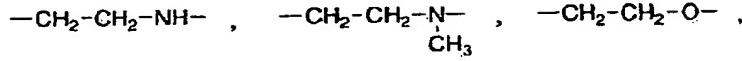
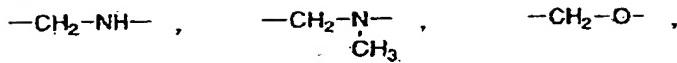
【0083】が挙げられる。

【0085】

【0084】-W-V-の好ましい例としては、

【化34】

47



48

【0086】が挙げられる。

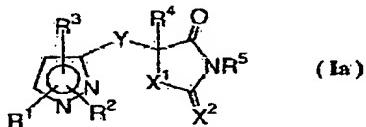
【0087】尚、本明細書中の*n*はノルマル、*i*はイソ、*s*はセカンダリー、*t*はターシャリー、*c*はシクロ、*Me*はメチル基、*Et*はエチル基、*Pr*はプロピル基、*Bu*はブチル基、*Pen*はペンチル基、*Hex*はヘキシル基、*Ph*はフェニル基、*Hal*はハロゲン原子を意味する。

【0088】又、これらの化合物のうち、チアゾリジン環5位に不斉炭素原子をもつものもある。前記式(I)で表される化合物は、これらの光学異性体の全て及びこれらの中の混合物の全てを包含するものである。

【0089】式(I)で表される化合物において、好ましい化合物としては、以下のものが挙げられる。

【0090】(1)式(Ia)

【化35】



[式中、R¹は、C₁-C₁₀アルキル基、C₂-C₁₀アルケニル基、C₂-C₁₀アルキニル基、C₁-C₁₀アルコキシ基、C₂-C₁₀アルケニルオキシ基、C₁-C₁₀アルキルチオ基、C₁-C₁₀モノアルキルアミノ基又はジC₁-C₁₀アルキルアミノ基（該C₁-C₁₀アルキル基、C₂-C₁₀アルケニル基、C₂-C₁₀アルキニル基、C₁-C₁₀アルコキシ基、C₂-C₁₀アルケニルオキシ基、C₁-C₁₀アルキルチオ基、C₁-C₁₀モノアルキルアミノ基及びジC₁-C₁₀アルキルアミノ基はいずれも水酸基又はC₁-C₇アルキル基で置換されていてもよい）を表すか、

 $-V_k-W_1-Z$

(Zを表すC₃-C₁₀シクロアルキル基が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ

[3.1.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル又はアグマンチルであるか、C₃-C₇シクロアルケニル基が、シクロヘキセニル、シクロペンタジエニル、2-ビシクロ[2.2.1]ヘプテニル又は2,5-ビシクロ[2.2.1]ヘプタジエニルであるか、C₆-C₁₄芳香族基が、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニ

ル又はフルオレニルであるか、C₄-C₁₂複素環芳香族基が、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、フラザニル、ピラゾリル、オキソピラゾリル、イミダゾリル、オキソイミダゾリル、トリアゾリル、トリアゾロニル、テトラゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリドニル、ピリダジニル、ピリダジノニル、ピリミジニル、ピリミジノニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、インドリル、キノリル、キノロニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソキノリル、イソキノロニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ブリニル、フタラジニル、オキソフタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾジオキサニル、オキソナフタレニル、ジヒドロベンゾフランニル、ベンゾチアジニル、ブテリジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジニル、ピラゾロ[5,1-c][1,2,4]トリアジニル、チアゾロ[3,2-b]トリアゾリル、ベンゾピラノ[2,3-b]ピリジル、5H-ベンゾピラノ[2,3-b]ピリドニル、キサンテニル、フェノキサチニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル又はチアントレニル、であるか、C₄-C₆複素脂環式基が、ピペリジル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、モルホニリル又はテトラヒドロフラニルであり、上記記載のC₃-C₁₀シクロアルキル基、C₃-C₇シクロアルケニル基、C₆-C₁₄芳香族基、C₄-C₁₂複素環芳香族基又はC₄-C₆複素脂環式基は、合計5個以内の置換基

40 (該置換基は水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₃-C₇シクロアルケニル基、(該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてもよい)、水酸基、C₁-C₇アルコキシ基、C₁-C₇アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシル基、C₁-C₃アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、スルファモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、ナフチル、フランニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル

又はベンジル（該フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、 C_1-C_7 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、 C_1-C_3 アルキルチオ基、水酸基、ハログン原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい）、1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、5-テトラゾリル、チアソリジンオニ-5-イル、チアソリジンジオニ-5-イルメチルを表す）を有していてもよい。Vは、O、S、SO、SO₂又はNR^s（R^sは水素原子又は C_1-C_3 アルキル基を表す）を表す。Wは、水酸基、オキソ及び C_1-C_7 アルキル基により最大3個まで置換されていてもよい2価の C_1-C_6 の飽和又は C_2-C_6 の不飽和鎖状炭化水素基を表す。k及びlは、0又は1を表す）を表すか、

-V-W-V-W-Z

（V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのV及びWは、それぞれ同じでも異なっていてもよい）を表すか、

-W-V-W-Z

（V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのWは、それぞれ同じでも異なっていてもよい）を表すか、

-V-W-V-Z

（V、W及びZは、前記と同じ意味を表し、2つのVは、それぞれ同じでも異なっていてもよい）を表すか、

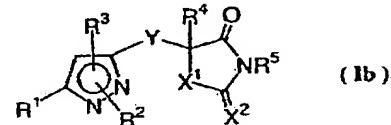
又は

-W-V-Z

（V、W及びZは、前記と同じ意味を表す。）で表されるピラゾール系チアソリジン類又はその塩。

【0091】(2)式(Ia)で表される化合物が、式(Ib)

【化36】

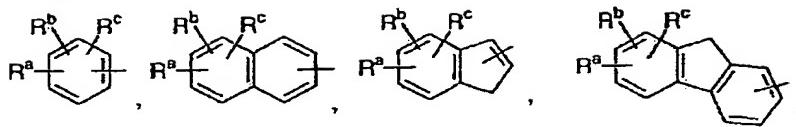


で表される上記(1)記載のピラゾール系チアソリジン類又はその塩。

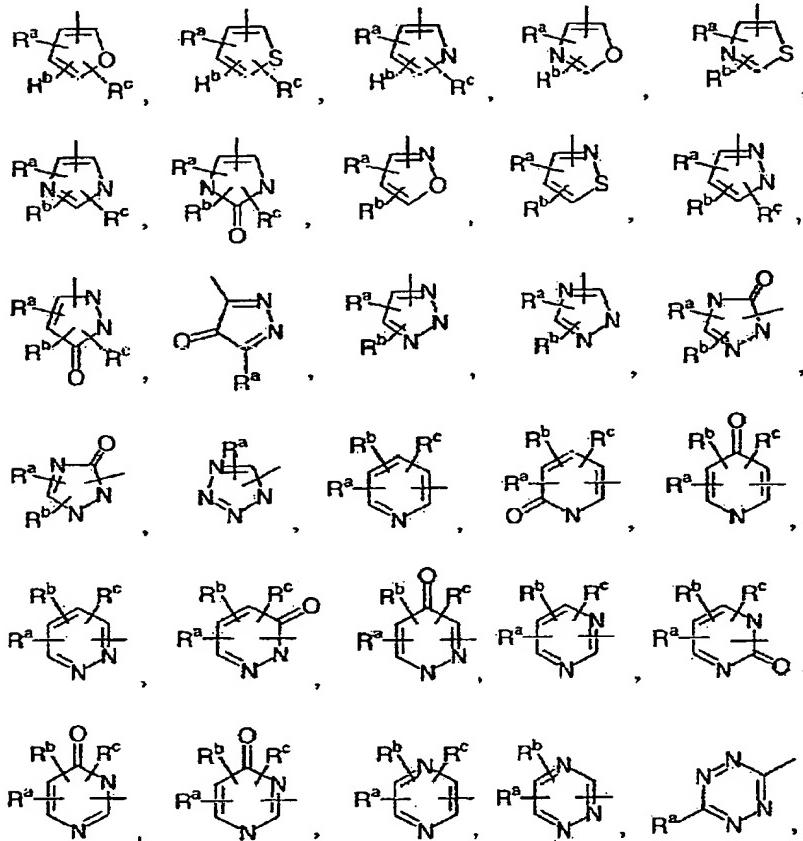
【0092】(3)R¹が、-V-W-Z、-W-Z、-V-W-V-W-Z、-W-V-W-Z、-V-W-V-Z又は-W-V-Z（Vは、O、S又はNR^s（R^sは、水素原子又は C_1-C_3 アルキル基を表す）を表す。Wは、水酸基、オキソ及び C_1-C_7 アルキル基により最大3個まで置換されていてもよい2価の C_1-C_6 の飽和又は C_2-C_6 の不飽和鎖状炭化水素基を表す。V又はWが2つある場合のV又はWはそれが向しても異なつてもよい。Zは、

【化37】

51

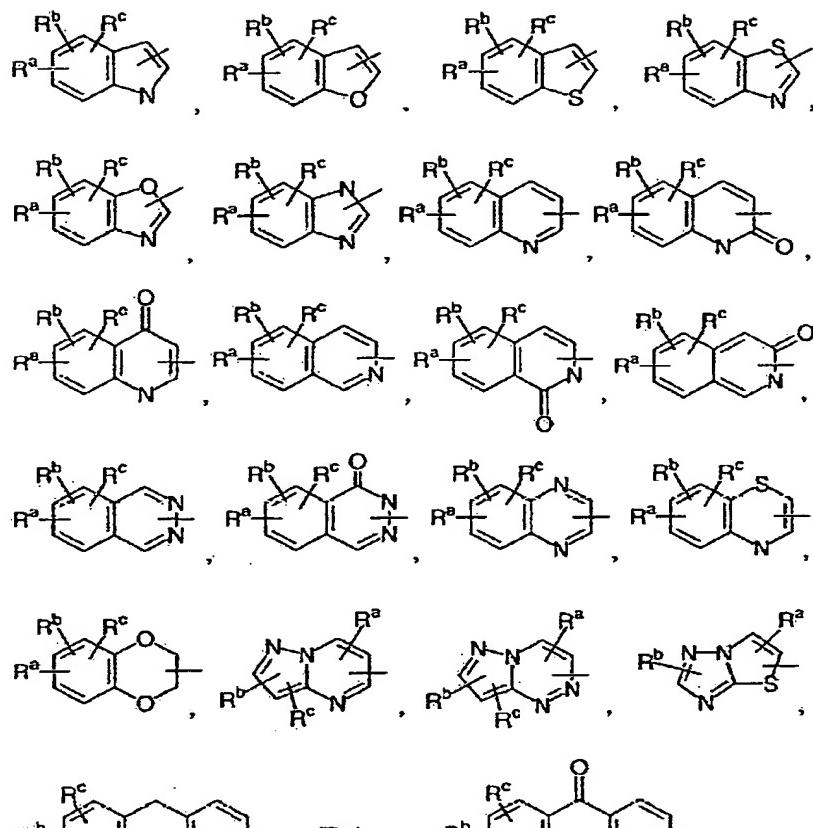


52



【化38】

53



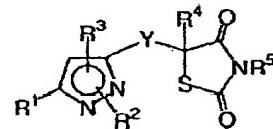
又は

C₆シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基又はピリジル基を表し、R²又はR³が、ピラゾール環の4位の炭素原子上にある場合は、水素原子、C₁-C₄アルキル基、フェニル基、又はハロゲン原子を表す上記

- 30 (2) 記載のピラゾール系チアゾリジンジオン類又はその塩。

[0093] (4)

【化39】

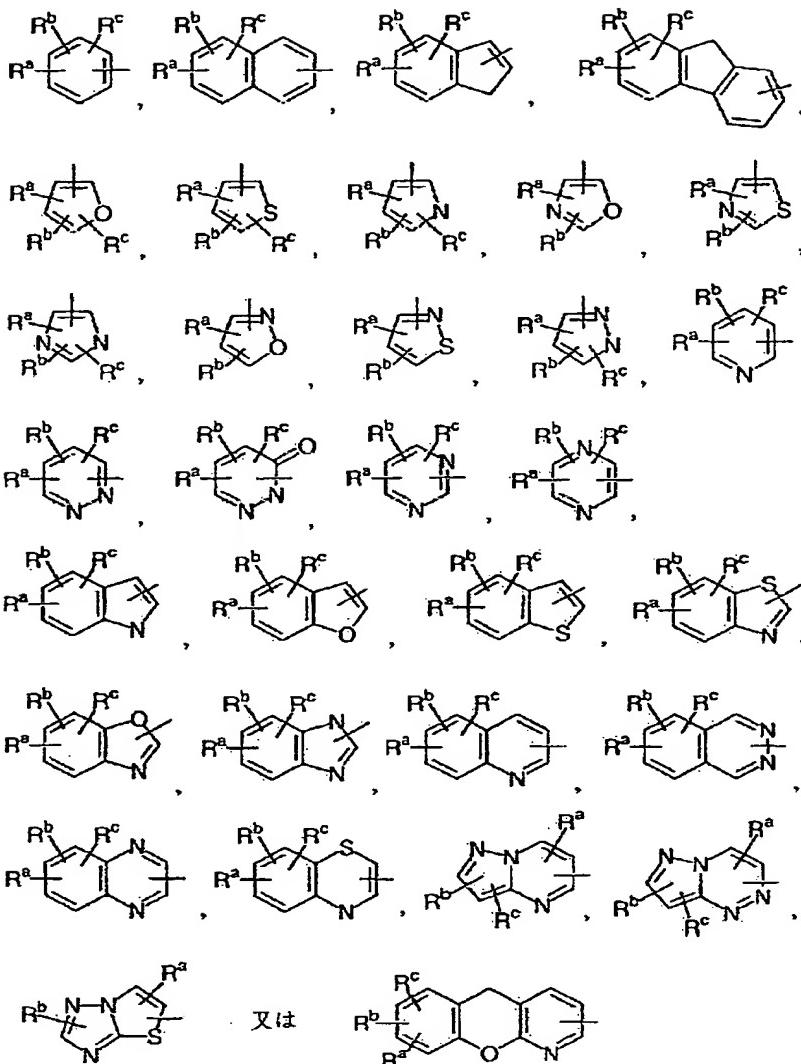


[式中、Yは、 CR^6R' (R⁶は、水素原子又はメチル基を表

- 40 し、 R^7 は、水素原子を表すか、 R^4 と一緒にになって結合を表す。) を表す。 R^1 は $-V-W-Z$ 、 $-W-Z$ 、 $-V-W-V-W-Z$ 、 $-W-V-W-Z$ 、 $-V-W-V-Z$ 又は $-W-V-Z$ (V は、O、S又は NR^8 (R^8 は、水素原子又は C_1-C_3 アルキル基を表す) を表す。 W は、水酸基、オキソ及び C_1-C_7 アルキル基により最大3個まで置換されていてもよい2価の C_1-C_6 の飽和又は C_2-C_6 の不飽和鎖状炭化水素基を表す。 V 又は W が2つある場合の V 又は W はそれぞれ同じでも異なっていてもよい。 Z は、

【化 4 0】

55



56

[式中、R^a及びR^bは、各々独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₃-C₇シクロアルケニル基、(該アルキル基、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基は水酸基により置換されていてもよい。)、水酸基、C₁-C₇アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセトアミド基、メタンスルホニルアミド基、カルボキシリ基、C₁-C₃アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル、α-ナフチル、β-ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル又はベンジル(該フェニル、α-ナフチル、β-ナフチル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル及びベンジルは、いずれも、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、C₁-C₃アルコキシ基、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基又はジメチルアミノ基の中から最大5個まで置換されていてもよい。)、5-テトラゾリル、チアゾリジンジオシ-5-イル、チアゾリジンジオン-5-

イルメチルを表し、R^cは、水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基、ヒドロキシメチル基を表す。]を表す。)を表す。

【0094】R⁴は、水素原子又はメチル基を表すか、R⁷と一緒にになって結合を表す。R⁵は、水素原子又はカルボキシメチル基を表す。]を表す上記(3)記載のピラゾール系チアゾリジンジオン類又はその塩。

【0095】(5) R¹が-O-W-Zを表し、Wが、水酸基、オキソ及びC₁-C₇アルキル基により最大2個まで置換されていてもよい2価のC₁-C₆の飽和又はC₂-C₆の不飽和鎖状炭化水素基を表す(但し、Oと結合する1番目の炭素が水酸基又はオキソで置換されている場合を除く。)上記(4)記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【0096】(6) R¹が-O-W-V-W-Z、-W-V-W-Z、-O-W-V-Z又は-W-V-Zを表し、VがO又はNR⁸(R⁸は、水素原子又はC₁-C₃アルキル基を表す)を表し、Wが、水酸基、オキソ及びC₁-C₇アルキル基により最大2個まで置換されていてもよい2価

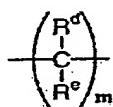
のC₁-C₆の飽和又はC₂-C₆の不飽和鎖状炭化水素基を表す（但し、Oと結合する1番目の炭素が水酸基又はオキソで置換されている場合を除く。Wが2つある場合、Wはそれぞれ同じでも異なっていてもよい）上記（4）記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【0097】（7）R¹が-W-Zを表し、Wが、水酸基、オキソ及びC₁-C₇アルキル基により最大2個まで置換されていてもよい2価のC₁-C₆の飽和又はC₂-C₆の不飽和鎖状炭化水素基を表す上記（4）記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【0098】（8）R¹が-O-W-Zを表し、Wが、

【0099】

【化41】

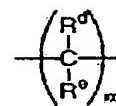


〔式中、mは1～5を示す。R^d及びR^eは、各々独立に、水素原子、メチル基又は水酸基を表すか、R^d及びR^eが一緒になってオキソ基を表すか、隣接するR^dとR^eが一緒になって二重結合を表すか、隣接するR^d、R^e及びR^fが一緒になって三重結合を表す。（但し、Oに隣接する一番目の炭素原子上に存在するR^dとR^eが、水酸基を表す場合と、R^dとR^eが一緒になってオキソ基を表す場合を除く。〕を表す上記（5）記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【0100】（9）R¹が-O-W-V-W-Z、-W-V-W-Z、-O-W-V-Z又は-W-V-Zを表し、Wが、

【0101】

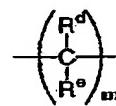
【化42】



【0102】〔式中、mは1～5を示す。R^d及びR^eは、各々独立に、水素原子、メチル基又は水酸基を表すか、R^d及びR^eが一緒になってオキソ基を表すか、隣接するR^dとR^eが一緒になって二重結合を表すか、隣接するR^d、R^e及びR^fが一緒になって三重結合を表す。（但し、Oに隣接する一番目の炭素原子上に存在するR^dとR^eが、水酸基を表す場合と、R^dとR^eが一緒になってオキソ基を表す場合を除く。〕を表す上記（6）記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【0103】（10）R¹が-W-Zを表し、Wが、

【化43】



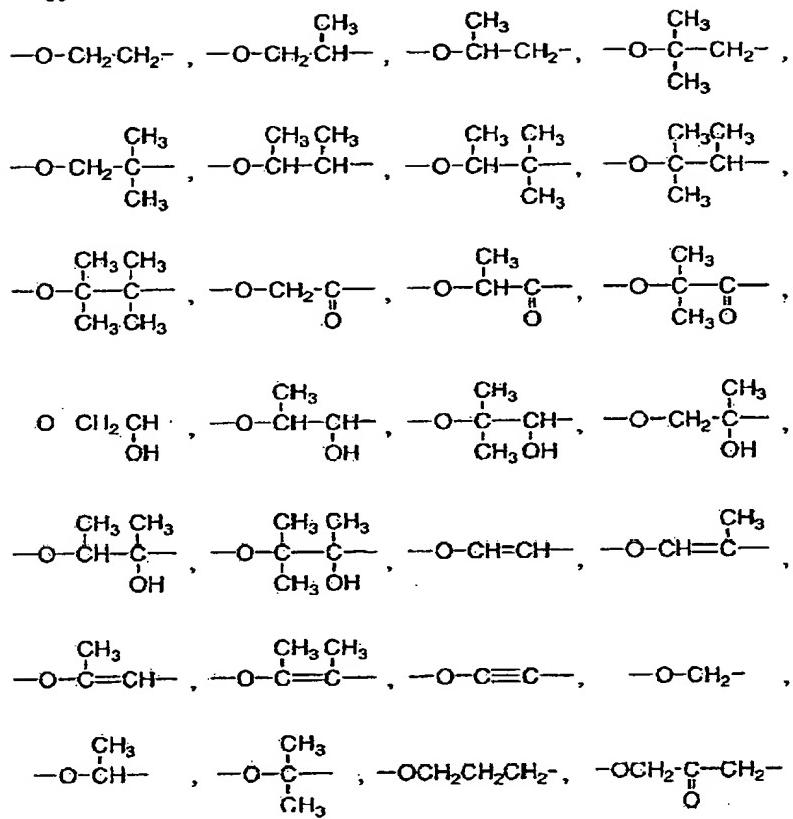
〔式中、mは1～5を示す。R^d及びR^eは、各々独立に、水素原子、メチル基又は水酸基を表すか、R^d及びR^eが一緒になってオキソ基を表すか、隣接するR^dとR^eが一緒になって二重結合を表すか、隣接するR^d、R^e及びR^fが一緒になって三重結合を表す。〕を表す上記（7）記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【0104】（11）R¹が-O-W-Zを表し、-O-W-が、

【0105】

59

60

又は $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$

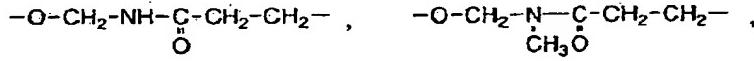
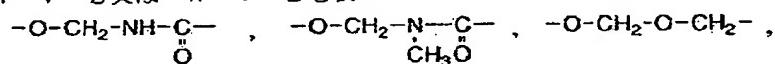
【0106】を表す上記(8)記載のピラゾール系アゾリジン類又はその塩。

*し、 $-\text{O}-\text{W}-\text{V}-\text{W}-$ が、【0107】(12) R^1 が $-\text{O}-\text{W}-\text{V}-\text{W}-\text{Z}$ 、 $-\text{W}$

【0108】

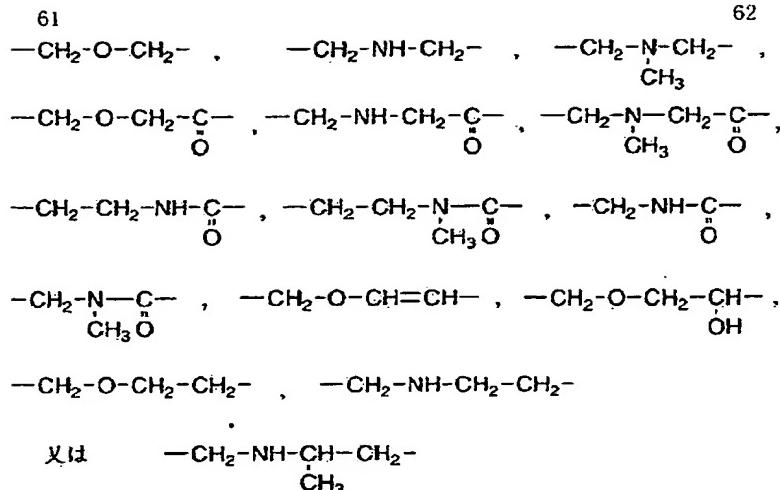
 $-\text{V}-\text{W}-\text{Z}$ 、 $-\text{O}-\text{W}-\text{V}-\text{Z}$ 又は $-\text{W}-\text{V}-\text{Z}$ を表*

【化45】

又は $-\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 【0109】を表し、 $-\text{W}-\text{V}-\text{W}-$ が、

【化46】

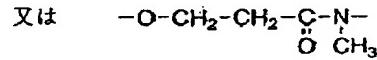
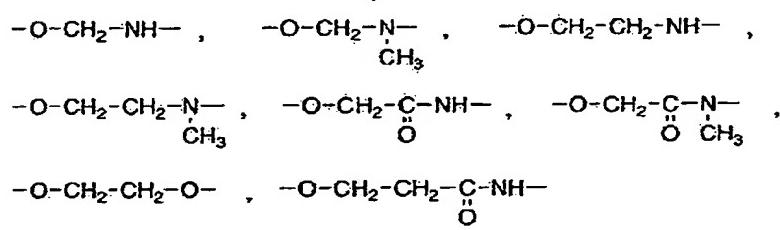
【0110】

【0111】を表し、 --O-W-V- が、

*【化47】

【0112】

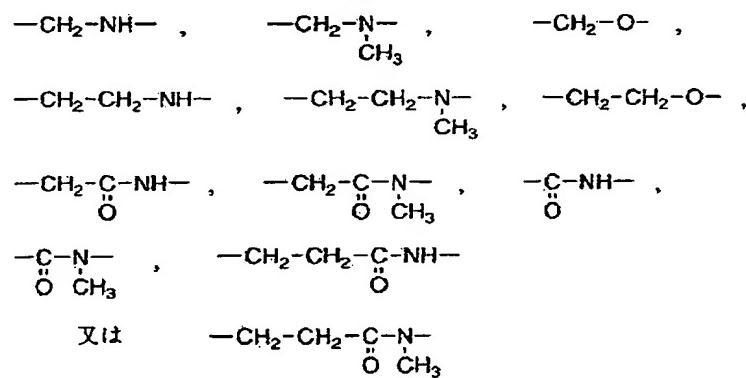
*

【0113】を表し、 --W-V- が、

※【化48】

【0114】

※

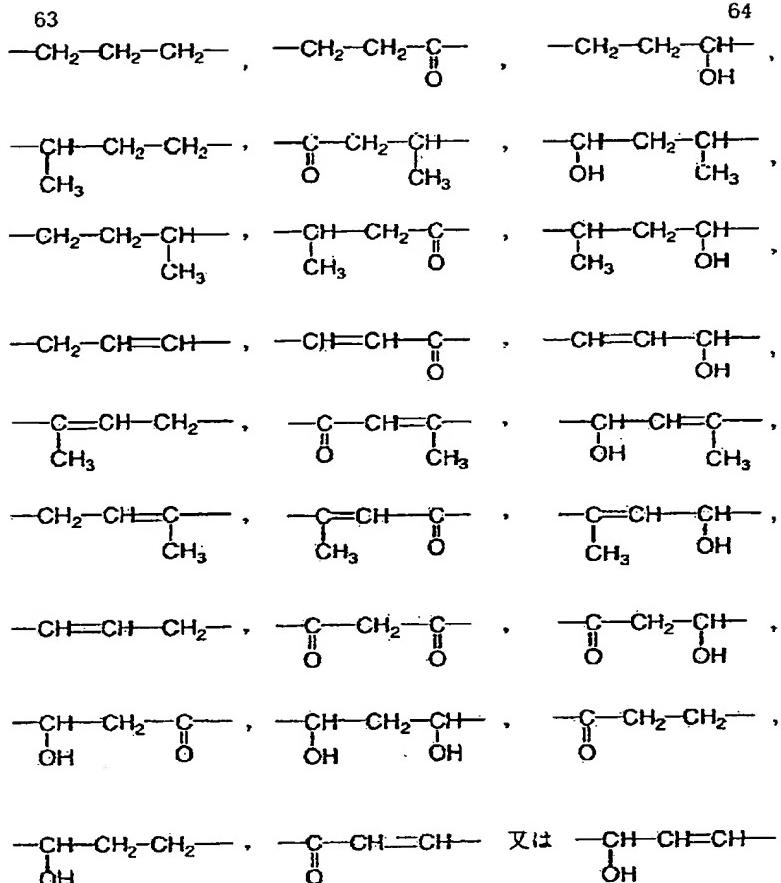


【0115】を表す上記(9)記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【0117】

【化49】

【0116】(13) R'が --W-Z を表し、Wが、



【0118】を表す上記(10)記載のピラゾール系チ
アゾリジン類又はその塩。

*W-が、

【0120】

【0119】(14) R¹が-O-W-Zを表し、-O-*
【化50】
-O-CH₂-CH₂- , -O-CH₂-C(=O)- , -O-CH₂-CH(OH)- 又は -O-CH=CH-
O , OH

【0121】を表す上記(11)記載のピラゾール系チ
アゾリジン類又はその塩。

※【0123】

【化51】

【0122】(15) R¹が-W-Zを表し、Wが、
※
-CH₂-CH₂-CH₂- , -CH₂-CH₂-C(=O)--- , -CH₂-CH₂-CH(OH)--- ,
 $\text{---CH}_2\text{---CH=CH---}$, $\text{---CH=CH---C(=O)---}$, $\text{---CH---CH---CH(OH)---}$,
 $\text{---CH=CH---CH}_2\text{---}$, $\text{---C(=O)---CH}_2\text{---C(=O)---}$, $\text{---C(=O)---CH}_2\text{---CH(OH)---}$,
 $\text{---CH(OH)---CH}_2\text{---C(=O)---}$, $\text{---CH(OH)---CH}_2\text{---CH(OH)---}$, $\text{---C(=O)---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$,
 $\text{---CH(OH)---CH}_2\text{---C(=O)---}$, $\text{---CH(OH)---CH}_2\text{---CH(OH)---}$, $\text{---C(=O)---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$

$\text{---CH(OH)---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$, $\text{---C(=O)---CH=CH---}$ 又は $\text{---CH(OH)---CH=CH---}$

【0124】を表す上記(13)記載のピラゾール系チ
アゾリジン類又はその塩。

チアゾリジン類又はその塩。

【0125】(16) Yが、-CH₂-を表し、R⁴が、水素
原子を表す上記(5)ないし(7)記載のピラゾール系

【0126】(17) Yが、CHR⁷(R⁷は、R⁴と一緒にな
って結合を表す。)を表し、R⁴が、R⁷と一緒にになって結

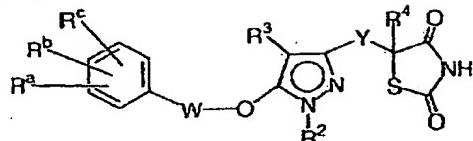
合を表す上記(5)ないし(7)記載のピラゾール系チ

アゾリジン類又はその塩。

【0127】(18)式

【0128】

【化52】

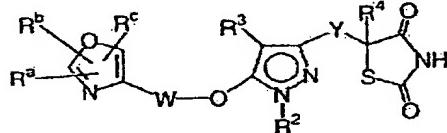


【0129】〔式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又はC₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原子を表すか又はR⁴と一緒にになって結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒にになって結合を表す。〕で表される上記（14）記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【0130】(19)式

【0131】

【化53】

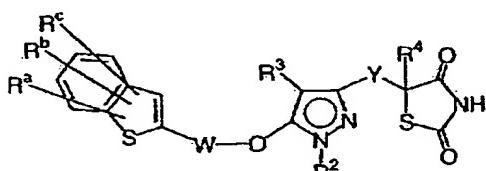


【0132】〔式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又是C₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原子を表すか又はR⁴と一緒にになって結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒にになって結合を表す。〕で表される上記（14）記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【0133】(20)式

【0134】

【化54】



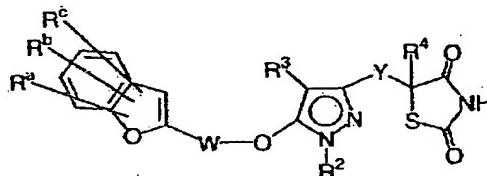
【0135】〔式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩

素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又はC₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原子を表すか又はR⁴と一緒にになって結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒にになって結合を表す。〕で表される上記（14）記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

10 【0136】(21)式

【0137】

【化55】



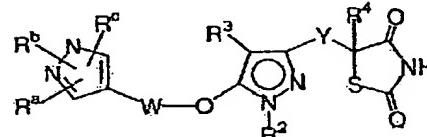
【0138】〔式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩

20 素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又是C₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原子を表すか又はR⁴と一緒にになって結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒にになって結合を表す。〕で表される上記（14）記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

30 【0139】(22)式

【0140】

【化56】



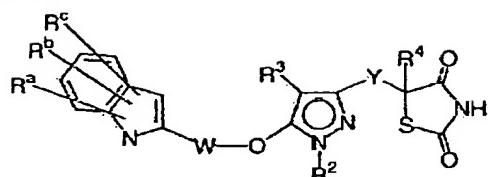
【0141】〔式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩

40 素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又是C₁-C₇アルキルを表し、YはCR⁶R⁷（R⁶は、水素原子又はメチル基を表す。R⁷は、水素原子を表すか又はR⁴と一緒にになって結合を表す。）を表し、R⁴は、水素原子を表すか又はR⁷と一緒にになって結合を表す。〕で表される上記（14）記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

【0142】(23)式

50 【0143】

【化57】



【0144】〔式中、R^a、R^b、R^cは独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル、C₁-C₇アルコキシ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はフェニル（該フェニルは、メチル、メトキシ、又は塩素原子のうち最大3個まで置換されてもよい。）を表し、R²は水素原子、C₁-C₇アルキル又はフェニルを表し、R³は水素原子又はC₁-C₇アルキルを表し、YはCR^eR^f（R^eは、水素原子又はメチル基を表す。R^fは、水素原子を表すか又はR^aと一緒にになって結合を表す。）を表し、R^aは、水素原子を表すか又はR^fと一緒にになって結合を表す。〕

J1 -CH ₂ -CH ₂ -	J2 -CH ₂ -CH(CH ₃)-	J3 -CH(CH ₃)CH ₂ -	J4 -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃
J5 -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	J6 -CH(CH ₃) ₂ -CH-	J7 -CH(CH ₃) ₂ -C(CH ₃) ₂ -	J8 -CH(CH ₃) ₂ -CH-CH ₃
J9 -C(CH ₃) ₂ -C(CH ₃) ₂ -	J10 -C(=O)-CH ₂ -	J11 -C(=O)-CH(CH ₃)-	J12 -C(=O)-C(CH ₃) ₂ -
J13 -CH(CH ₂ OH)-CH ₂ -	J14 -CH(OH)-CH(CH ₃)-	J15 -CH(OH)-C(CH ₃) ₂ -	J16 -C(CH ₃)-CH ₂ -OH
J17 -C(OH)CH(CH ₃)-CH ₃ -	J18 -C(OH)CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	J19 -CH=CH-CH=	J20 -CH=CH-CH ₃
J21 -C=CH-CH ₃ -	J22 -C=CH-C(CH ₃) ₂ -	J23 -C≡C-	J24 -CH ₂ -
J25 -CH ₃ -CH-	J26 -CH ₃ -C(CH ₃) ₂ -	J27 CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	J28 -CH ₂ -C(=O)-CH ₂ -
J29 -CH=CH-CH ₂ -	J30 -CH ₂ -O-CH ₂ -	J31 -O-CH ₂ -C(=O)-	
J32 -O-CH ₂ -CH(OH)-	J33 -O-CH ₂ -	J34 -O-CH ₂ -CH ₂ -	

【0148】

【化59】

*緒になつて結合を表す。】で表される上記（14）記載のピラゾール系チアゾリジン類又はその塩。

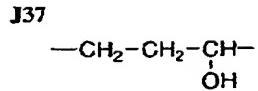
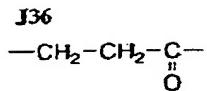
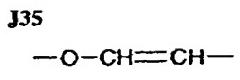
【0145】本発明化合物の一例を第1表～第23表に示す。又、チアゾリジン環上3位の塩基性窒素を公知の手段を用いて誘導した上記記載の塩も本発明の化合物である。

【0146】表中、Meはメチル基、Etはエチル基、Prはプロピル基、Buはブチル基、Penはペンチル基、Hexはヘキシル基、Heptはヘプチル基、Phはフェニル基、Bnはベンジル基、nはノルマル、iはイソ、sはセカンダリー、tはターシャリー、cはシクロをそれぞれ表す。又、Q1-Q90及びJ1-J54は下記に示す置換基を表す。

【0147】

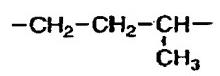
【化58】

69

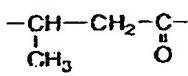


70

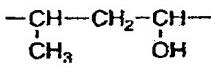
J38



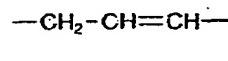
J39



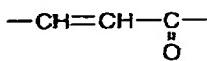
J40



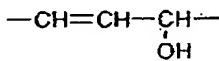
J41



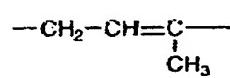
J42



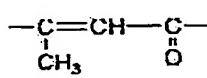
J43



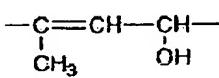
J44



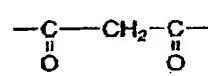
J45



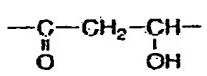
J46



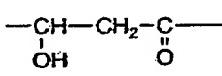
J47



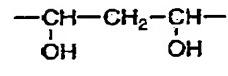
J48



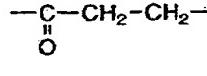
J49



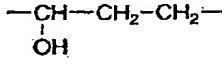
J50



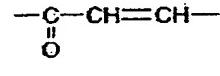
J51



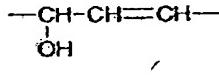
J52



J53



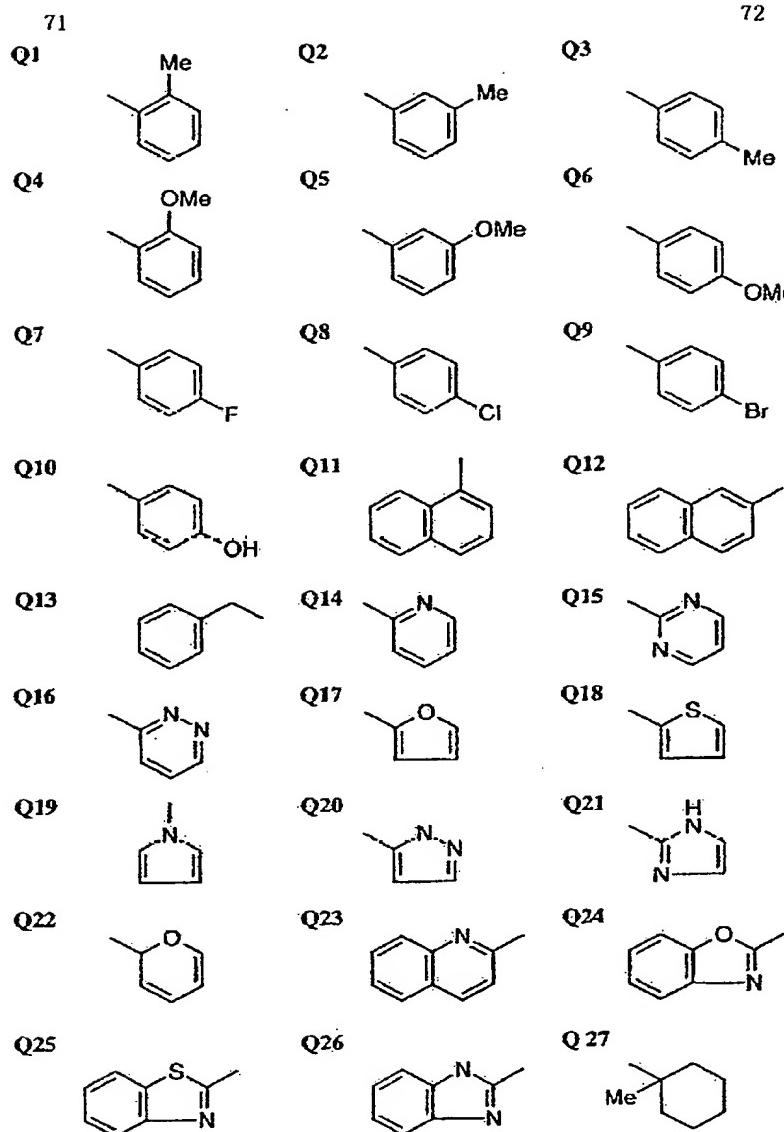
J54



【0149】

【化60】

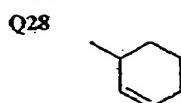
(37)



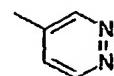
【0150】

【化61】

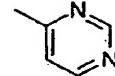
73



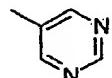
Q29



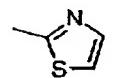
Q30



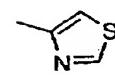
Q31



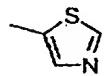
Q32



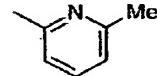
Q33



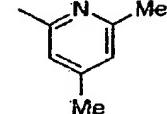
Q34



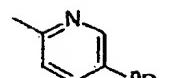
Q35



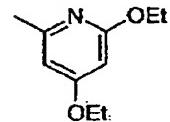
Q36



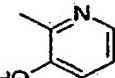
Q37



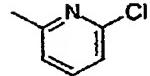
Q38



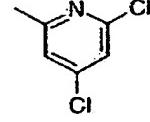
Q39



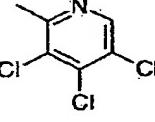
Q40



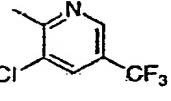
Q41



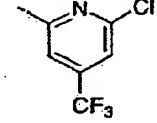
Q42



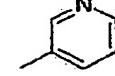
Q43



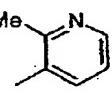
Q44



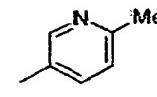
Q45



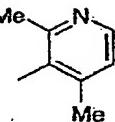
Q46



Q47

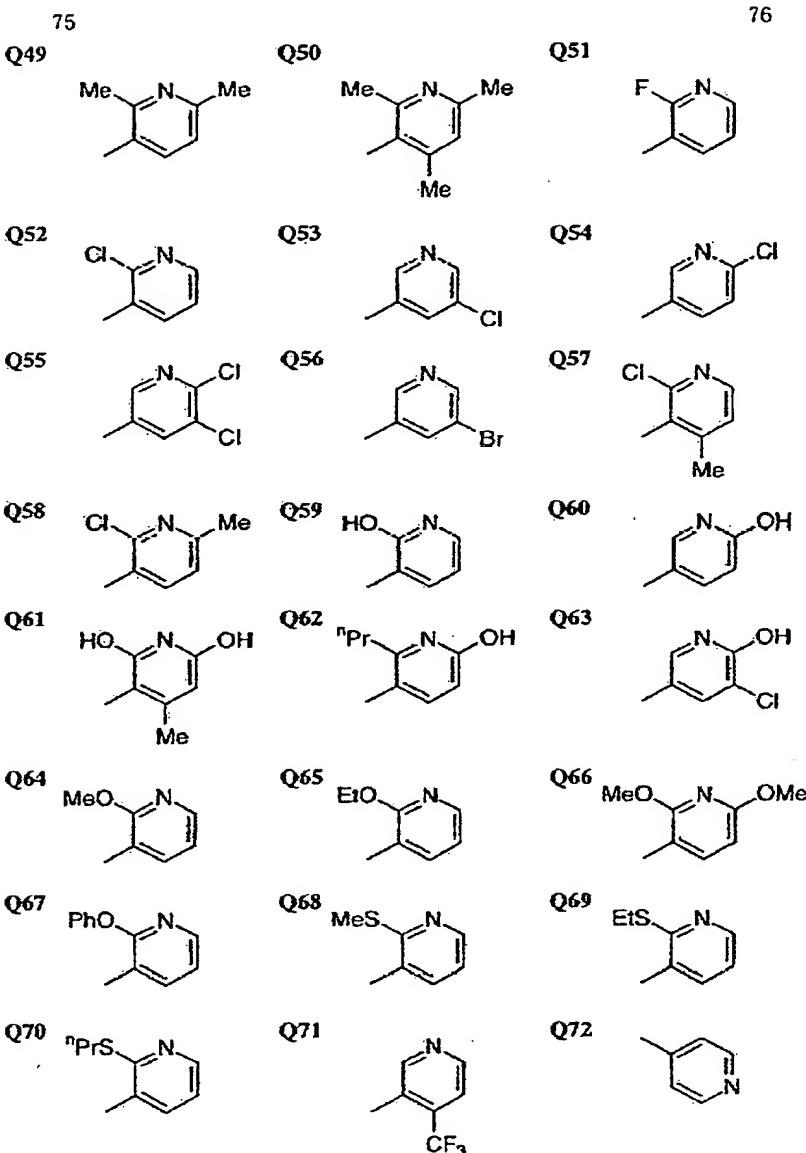


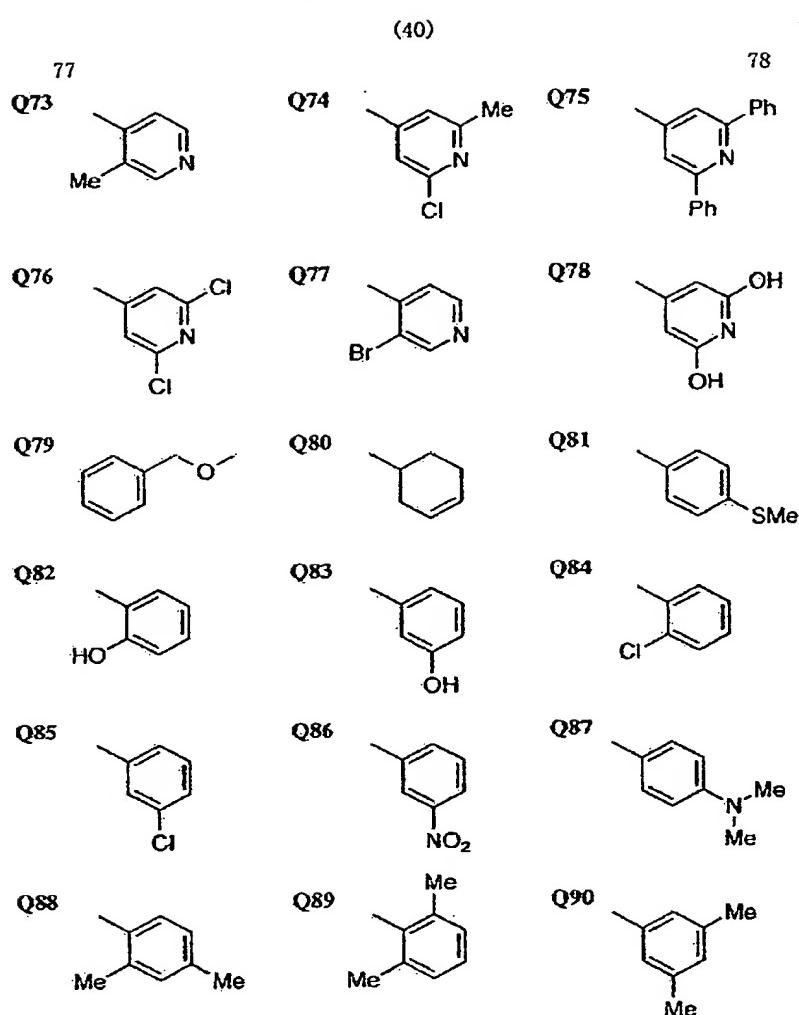
Q48



【0151】

【化62】

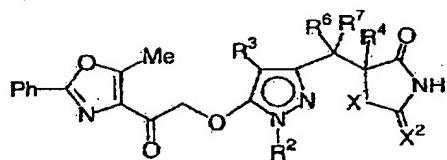




【0153】第 1 表

【0154】

【化64】



【0155】式中、 X^1 、 X^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 及び
 R^7 は、以下の表に示す。

【0156】

【表1】

X^1	X^2	R^2	R^3	R^4	R^6	R^7
S	O	Me	H	H	H	H
S	S	Me	H	H	H	H
O	S	Me	H	H	H	H
O	O	Me	H	H	H	H
S	NH	Me	H	H	H	H
O	NH	Me	H	H	H	H
S	O	^t Bu	H	H	H	H

30	S	S	^t Bu	H	H	H	H
	O	S	^t Bu	H	H	H	H
	S	NH	^t Bu	H	H	H	H
	O	NH	^t Bu	H	H	H	H
	S	O	Ph	H	H	H	H
	S	S	Ph	H	H	H	H
	O	S	Ph	H	H	H	H
	O	O	Ph	H	H	H	H
	S	NH	Ph	H	H	H	H
	O	NH	Ph	H	H	H	H
	S	O	Me	H	H	H	Me
40	S	S	Me	H	H	H	Me
	O	S	Me	H	H	H	Me
	O	O	Me	H	H	H	Me
	S	NH	Me	H	H	H	Me

【0157】

【表2】

X^1	X^2	R^2	R^3	R^4	R^6	R^7
50	O	NH	Me	H	H	Me

79

S	O	*Bu	H	H	H	Me
S	S	*Bu	H	H	H	Me
O	S	*Bu	H	H	H	Me
O	O	*Bu	H	H	H	Me
S	NH	*Bu	H	H	H	Me
O	NH	*Bu	H	H	H	Me
S	O	Ph	H	H	H	Me
S	S	Ph	H	H	H	Me
O	S	Ph	H	H	H	Me
O	O	Ph	H	H	H	Me
S	NH	Ph	H	H	H	Me
O	NH	Ph	H	H	H	Me
S	O	Me	H	Me	H	H
S	S	Me	H	Me	H	H
O	S	Me	H	Me	H	H
O	O	Me	H	Me	H	H
S	NH	Me	H	Me	H	H
O	NH	Me	H	Me	H	H
S	O	*Bu	H	Me	H	H
S	S	*Bu	H	Me	H	H
O	S	*Bu	H	Me	H	H
O	O	*Bu	H	Me	H	H

10

S	S	Me	H	Me	H	Me
O	S	Me	H	Me	H	Me
O	O	Me	H	Me	H	Me
S	NH	Me	H	Me	H	Me
O	NH	Me	H	Me	H	Me
S	O	*Bu	H	Me	H	Me
S	S	*Bu	H	Me	H	Me
O	O	*Bu	H	Me	H	Me
S	NH	*Bu	H	Me	H	Me
O	NH	*Bu	H	Me	H	Me
S	S	Ph	H	Me	H	Me
O	S	Ph	H	Me	H	Me
O	O	Ph	H	Me	H	Me

【0159】

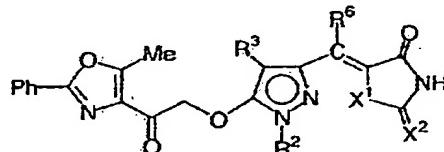
【表4】

X ¹	X ²	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷
O	O	Ph	H	Me	H	Me
S	NH	Ph	H	Me	H	Me
O	NH	Ph	H	Me	H	Me

【0160】第2表

【0161】

【化65】



30

【0162】式中、X¹、X²、R²、R³及びR⁶は、以下の表に示す。

【0163】

【表5】

X ¹	X ²	R ²	R ³	R ⁶
S	NH	*Bu	H	H
O	NH	*Bu	H	H
S	O	Ph	H	Me
S	S	Ph	H	Me
O	S	Ph	H	Me
O	O	Ph	H	Me
S	NH	Ph	H	Me
O	NH	Ph	H	Me
S	O	Me	H	Me

X ¹	X ²	R ²	R ³	R ⁶
S	O	Me	H	H
S	S	Me	H	H
O	S	Me	H	H
O	O	Me	H	H
S	NH	Me	H	H
O	NH	Me	H	H
S	O	*Bu	H	H
S	S	*Bu	H	H
O	S	*Bu	H	H
O	O	*Bu	H	H

X ¹	X ²	R ²	R ³	R ⁶
S	O	Me	H	Me
S	S	Me	H	Me
O	S	Me	H	Me
O	O	Me	H	Me
S	NH	Me	H	Me
O	NH	Me	H	Me
S	O	*Bu	H	Me
S	S	*Bu	H	Me
O	S	*Bu	H	Me
O	O	*Bu	H	Me

81

S	NH	^a Bu	H	H
O	NH	^a Bu	H	H
S	O	Ph	H	H
S	S	Ph	H	H
O	S	Ph	H	H
O	O	Ph	H	H
S	NH	Ph	H	H
O	NH	Ph	H	H

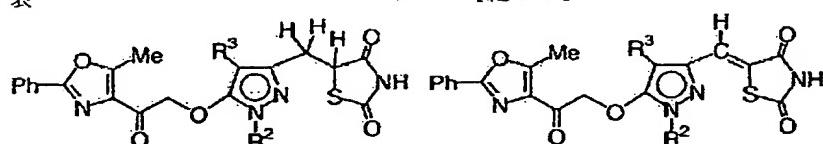
82

S	NH	^a Bu	H	Me
O	NH	^a Bu	H	Me
S	O	Ph	H	Me
S	S	Ph	H	Me
O	S	Ph	H	Me
O	O	Ph	H	Me
S	NH	Ph	H	Me
O	NH	Ph	H	Me

10*【0165】

*【化66】

【0164】第3表

【0166】式中、R²及びR³は、以下の表に示す。

【0167】

※【表6】

※

R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³
H	H	^a Pr	Cl	^a Bu	Ph	^a Pr	Et
H	Me	^a Pr	Br	^a Bu	Cl	^a Pr	Ph
Me	Me	^a Bu	H	^a Bu	Br	^a Pr	Cl
Me	Et	^a Bu	Me	^a Pen	H	^a Pr	Br
Me	Ph	^a Bu	Et	^a Pen	Me	^a Bu	H
Me	Cl	^a Bu	Ph	^a Pen	Et	^a Bu	Me
Me	Br	^a Bu	Cl	^a Pen	Ph	^a Bu	Et
Et	H	^a Bu	Br	^a Pen	Cl	^a Bu	Ph
Et	Me	^a Bu	H	^a Pen	Br	^a Bu	Cl
Et	Et	^a Bu	Me	^a Hex	H	^a Bu	Br
Et	Ph	^a Bu	Et	^a Hex	Me	^a Pen	H
Et	Cl	^a Bu	Ph	^a Hex	Et	^a Pen	Me
Et	Br	^a Bu	Cl	^a Hex	Ph	^a Pen	Et
^a Pr	H	^a Bu	Br	^a Hex	Cl	^a Pen	Ph
^a Pr	Me	^a Bu	H	^a Hex	Br	^a Pen	Cl
^a Pr	Et	^a Bu	Me	^a Hep	H	^a Pen	Br
^a Pr	Ph	^a Bu	Et	^a Hep	Me	^a Hex	H
^a Pr	Cl	^a Bu	Ph	^a Hep	Et	^a Hex	Me
^a Pr	Br	^a Bu	Cl	^a Hep	Ph	^a Hex	Et
^a Pr	H	^a Bu	Br	^a Hep	Cl	^a Hex	Ph
^a Pr	Me	^a Bu	H	^a Hep	Br	^a Hex	Cl
^a Pr	Et	^a Bu	Me	^a Pr	H	^a Hex	Br
^a Pr	Ph	^a Bu	Et	^a Pr	Me	Q1	H

【0168】

★ ★【表7】

R ²	R ³						
Q1	Me	Q5	H	Q8	Br	Q12	C1

83

Q 1	E t	Q 5	M e	Q 9	H	Q 12	B r
Q 1	P h	Q 5	E t	Q 9	M e	Q 13	H
Q 1	C l	Q 5	P h	Q 9	E t	Q 13	M e
Q 1	B r	Q 5	C l	Q 9	P h	Q 13	E t
Q 2	H	Q 5	B r	Q 9	C l	Q 13	P h
Q 2	M e	Q 6	H	Q 9	B r	Q 13	C l
Q 2	E t	Q 6	M e	Q 10	H	Q 13	B r
Q 2	P h	Q 6	E t	Q 10	M e	Q 14	H
Q 2	C l	Q 6	P h	Q 10	E t	Q 14	M e
Q 2	B r	Q 6	C l	Q 10	P h	Q 14	E t
Q 3	H	Q 6	B r	Q 10	C l	Q 14	P h
Q 3	M e	Q 7	H	Q 10	B r	Q 14	C l
Q 3	E t	Q 7	M e	Q 11	H	Q 14	B r
Q 3	P h	Q 7	E t	Q 11	M e	Q 15	H
Q 3	C l	Q 7	P h	Q 11	E t	Q 15	M e
Q 3	B r	Q 7	C l	Q 11	P h	Q 15	E t
Q 4	H	Q 7	B r	Q 11	C l	Q 15	P h
Q 4	M e	Q 8	H	Q 11	B r	Q 15	C l
Q 4	E t	Q 8	M e	Q 12	H	Q 15	B r
Q 4	P h	Q 8	E t	Q 12	M e	Q 16	H
Q 4	C l	Q 8	P h	Q 12	E t	Q 16	M e
Q 4	B r	Q 8	C l	Q 12	P h	Q 16	E t

[0169]

【表8】

R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³
—	—	—	—	—	—

Q 16	P h	Q 20	M e	Q 23	B r
Q 16	C l	Q 20	E t	Q 24	H
Q 16	B r	Q 20	P h	Q 24	M e
Q 17	H	Q 20	C l	Q 24	E t
Q 17	M e	Q 20	B r	Q 24	P h
Q 17	E t	Q 21	H	Q 24	C l
Q 17	P h	Q 21	M e	Q 24	B r
Q 17	C l	Q 21	E t	Q 25	H
Q 17	B r	Q 21	P h	Q 25	M e
Q 18	H	Q 21	C l	Q 25	E t

* Q 18	M e	Q 21	B r	Q 25	P h
Q 18	E t	Q 22	H	Q 25	C l
Q 18	P h	Q 22	M e	Q 25	B r
Q 18	C l	Q 22	E t	Q 26	H
Q 18	B r	Q 22	P h	Q 26	M e

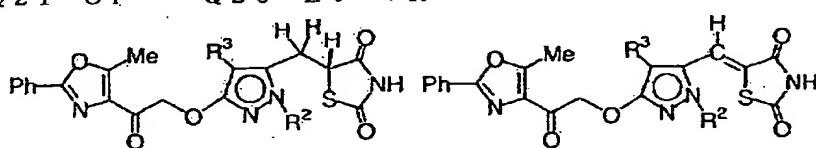
Q 19	H	Q 22	C l	Q 26	E t
Q 19	M e	Q 22	B r	Q 26	P h
Q 19	E t	Q 23	H	Q 26	C l
Q 19	P h	Q 23	M e	Q 26	B r
Q 19	C l	Q 23	E t	—	—

Q 19	B r	Q 23	P h	Q 26	H
Q 19	M e	Q 23	C l	Q 26	B r
Q 19	E t	Q 23	H	Q 26	M e
Q 19	P h	Q 23	E t	Q 26	C l
Q 20	H	Q 23	C l	—	—

[0170] 第 4 表

[0171]

[化67]

[0172] 式中、R²及びR³は、以下の表に示す。

[0173]

【表9】

R² R³

Me H

E t H

P h H

50 M e M e

Me Cl

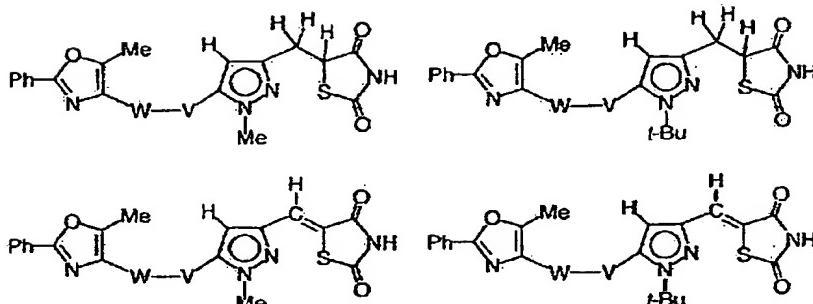
Me Br

ⁱPr MeⁱPr ClⁱPr Br^tBu Me*^tBu Cl^tBu Br

【0174】第5表

【0175】

【化68】



【0176】式中、W及びVは、以下の表に示す。

【0177】

※【表10】

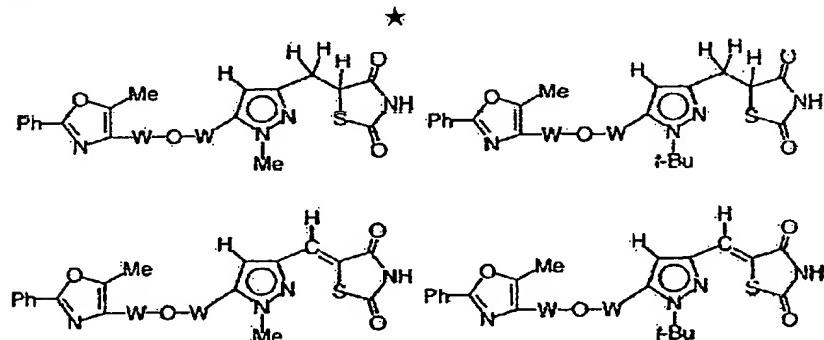
※

W V	W V	W V	W V
J 1 O	J 1 1 O	J 2 0 O	J 2 9 O
J 2 O	J 1 2 O	J 2 1 O	J 1 0 S
J 3 O	J 1 3 O	J 2 2 O	J 1 0 SO
J 4 O	J 1 4 O	J 2 3 O	J 1 0 SO ₂
J 5 O	J 1 5 O	J 2 4 O	J 1 0 NH
J 6 O	J 1 6 O	J 2 5 O	J 1 0 NMe
J 7 O	J 1 7 O	J 2 6 O	
J 8 O	J 1 8 O	J 2 7 O	
J 9 O	J 1 9 O	J 2 8 O	

【0178】第6表

【0179】

★【化69】



【0180】式中、W-O-Wは、以下の表に示す。

【0181】

【表11】

J 3 2

J 3 3

J 3 4

J 3 5

W-O-W

J 3 0

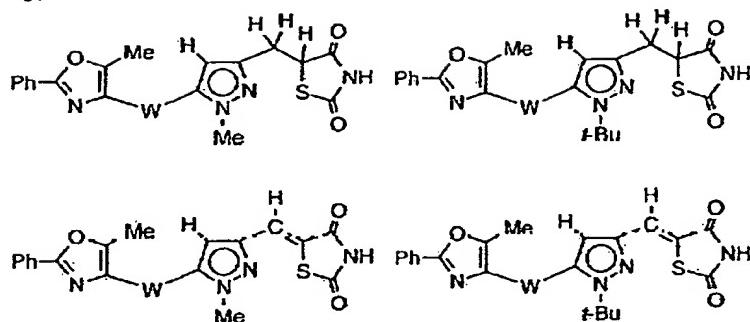
J 3 1

【0182】第7表

【0183】

50 【化70】

87



88

【0184】式中、Wは、以下の表に示す。

【0185】

*【表12】

*【0186】

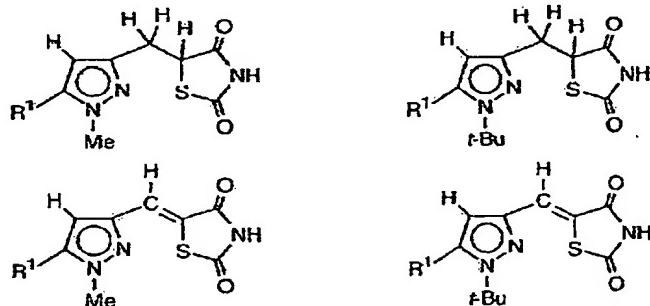
W	W	W	W
J 27	J 40	J 45	J 50
J 29	J 41	J 46	J 51
J 36	J 42	J 47	J 52
J 37	J 43	J 48	J 53
J 38	J 44	J 49	J 54
J 39			

【0187】第8表

【0188】

※【化71】

※

【0189】式中、R¹は、以下の表に示す。

【0190】

【表13】

R¹

n-ヘキシル
1-ヘキセニル
1-ヘキシニル

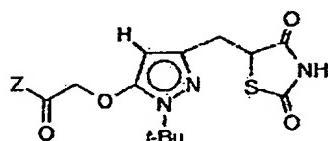
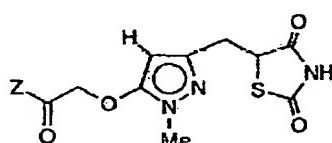
★n-ヘキシルオキシ
2-ヘキセニルオキシ
n-ヘキシルチオ
n-ヘキシルアミノ
N-メチル-N-n-ヘキシルアミノ

40

【0191】第9表

【0192】

【化72】



【0193】式中、Zは、以下の表に示す。

【0194】

【表14】

50

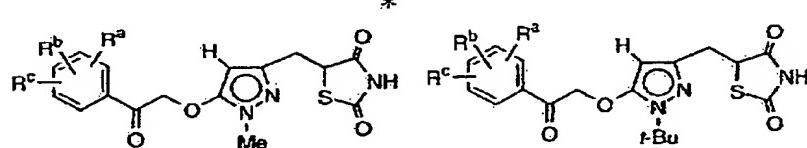
89

90

Z	Z	Z	Z	Z	Z
cHex	Q 3 1	Q 4 1	Q 5 1	Q 6 1	Q 7 1
Q 2 7	Q 3 2	Q 4 2	Q 5 2	Q 6 2	Q 7 2
Q 2 8	Q 3 3	Q 4 3	Q 5 3	Q 6 3	Q 7 3
Q 1 1	Q 3 4	Q 4 4	Q 5 4	Q 6 4	Q 7 4
Q 1 2	Q 3 5	Q 4 5	Q 5 5	Q 6 5	Q 7 5
Q 1 4	Q 3 6	Q 4 6	Q 5 6	Q 6 6	Q 7 6
Q 1 5	Q 3 7	Q 4 7	Q 5 7	Q 6 7	Q 7 7
Q 1 6	Q 3 8	Q 4 8	Q 5 8	Q 6 8	Q 7 8
Q 2 9	Q 3 9	Q 4 9	Q 5 9	Q 6 9	
Q 3 0	Q 4 0	Q 5 0	Q 6 0	Q 7 0	

【0195】第 10 表

【0196】



【0197】式中、R^a、R^b及びR^cは、以下の表に示す。

※ 【0198】

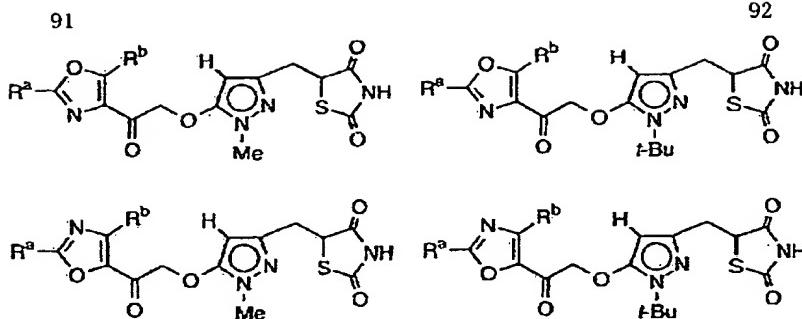
※ 【表15】

R ^a	R ^b	R ^c	R ^a	R ^b	R ^c
2-Me	H	H	4-Q 7 9	H	H
3-Me	H	H	2-OH	H	H
4-Me	H	H	3-OH	H	H
2-OMe	H	H	4-OH	H	H
3-OMe	H	H	2-F	H	H
4-OMe	H	H	3-F	H	H
2-Ph	H	H	4-F	H	H
3-Ph	H	H	2-Cl	H	H
4-Ph	H	H	3-Cl	H	H
4-Q 1 1	H	H	4-Cl	H	H
4-Q 1 7	H	H	2-Br	H	H
4-Q 1 8	H	H	3-Br	H	H
4-Q 4 5	H	H	4-Br	H	H
4-Q 1 3	H	H	3-CF ₃	H	H
4-OPh	H	H			

【0199】第 11 表

【0200】

【化74】



【0201】式中、R^a及びR^bは、以下の表に示す。 10*【表16】

【0202】*

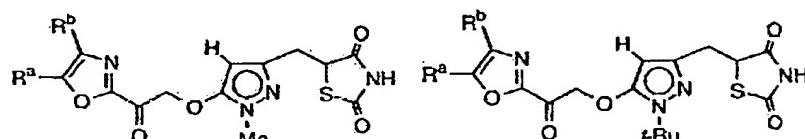
R ^a	R ^b	R ^a	R ^b	R ^a	R ^b
H	Me	Q 8 1	Me	Q 1 8	Me
Me	Me	Q 8 2	Me	Q 1 4	Me
E t	Me	Q 8 3	Me	Q 4 5	Me
"P r	Me	Q 1 0	Me	Q 7 2	Me
'P r	Me	Q 7	Me	Q 1 3	Me
"B u	Me	Q 8 4	Me	O P h	Me
'P r	Me	Q 8 5	Me	Q 7 9	Me
"Hex	Me	Q 8	Me	P h	H
Q 8 0	Me	Q 9	Me	P h	Me
P h	Me	Q 8 6	Me	P h	E t
Q 1	Me	Q 8 7	Me	P h	"P r
Q 2	Me	Q 8 8	Me	P h	'P r
Q 3	Me	4-P h-P h	Me	P h	"B u
Q 4	Me	Q 1 1	Me	P h	'P r
Q 5	Me	Q 1 2	Me	P h	"Hex
Q 6	Me	Q 1 7	Me	P h	P h

【0203】第 12 表

【0204】*

※【化75】

※



【0205】式中、R^a及びR^bは、以下の表に示す。

【0206】

★【表17】

★40

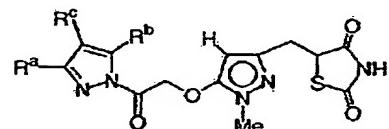
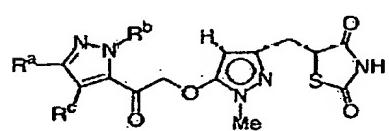
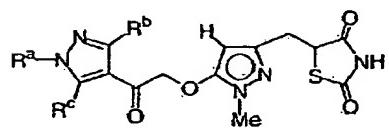
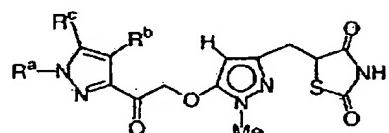
R ^a	R ^b	R ^a	R ^b
H	H	"Hex	H
H	Me	"Hex	Me
H	"Hex	"Hex	"Hex
H	Ph	"Hex	Ph
Me	H	Ph	H
Me	Me	Ph	Me
Me	"Hex	Ph	"Hex

93

Me Ph

[0207] 第 13 表

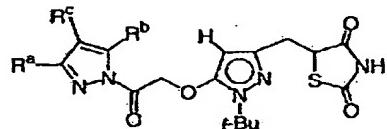
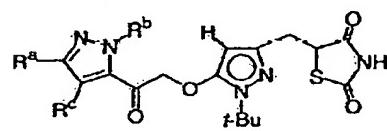
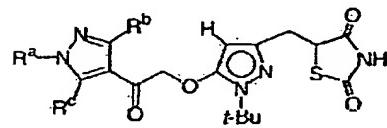
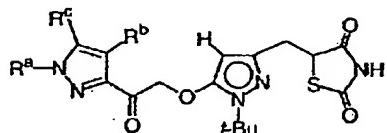
[0208]



Ph Ph

* [化76]

*

【0209】式中、R^a、R^b及びR^cは、以下の表に示す。

※

【表18】

R ^a	R ^b	R ^c
H	Me	H
Me	Me	H
Et	Me	H
ⁿ Pr	Me	H
ⁱ Pr	Me	H
^t Bu	Me	H
^c Pr	Me	H
^c Hex	Me	H
Q80	Me	H
Ph	Me	H
Q1	Me	H
Q2	Me	H
Q3	Me	H
Q4	Me	H
Q5	Me	H
Q6	Me	H
Q81	Me	H
Q82	Me	H
Q83	Me	H
Q10	Me	H
Q7	Me	H
Q84	Me	H
Q85	Me	H

R ^a	R ^b	R ^c
Q86	Me	H
Q87	Me	H
Q88	Me	H
4-Ph-Ph	Me	H
Q11	Me	H
Q12	Me	H
Q17	Me	H
Q18	Me	H
Q14	Me	H
Q45	Me	H
Q72	Me	H
Q13	Me	H
OPh	Me	H
Q79	Me	H
Ph	H	H
Ph	Me	H
Ph	Et	H
Ph	ⁿ Pr	H
Ph	ⁱ Pr	H
Ph	^t Bu	H
Ph	^c Pr	H
Ph	^c Hex	H
Ph	Ph	H

【0211】

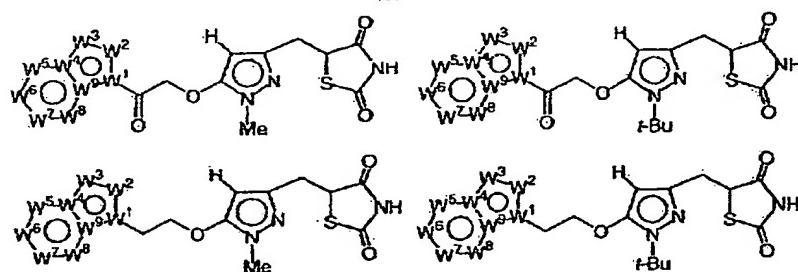
R ^a	R ^b	R ^c
Q 8	Me	H
Q 9	Me	H

* * 【表19】

R ^a	R ^b	R ^c
Ph	Me	Me

【0212】第14表

【0213】

【0214】式中、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、W⁷、W⁸及
W⁹は、以下の表に示す。

★ 【0215】
★ 【表20】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸	W ⁹
CII	CII	CII	C	CII	CII	CII	CII	C
C	CMe	NH	C	CH	CH	CH	CH	C
C	CMe	NMe	C	CH	CH	CH	CH	C
C	CH	NH	C	CH	CH	CH	CH	C
C	CH	S	C	CH	CH	CH	CH	C
N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	C
C	CH	O	C	CH	CH	CH	CH	C
C	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	N
C	N	NH	C	CH	CH	CH	CH	C
C	N	NMe	C	CH	CH	CH	CH	C
N	N	N	C	CH	CH	CH	CH	C
N	CH	N	C	N	CH	N	CH	C
C	CH	N	N	CH	CH	CH	N	C
C	CH	S	C	N	CCF ₃	N	-	N
C	CMe	S	C	N	CMe	N	-	N
C	CH	S	C	N	CH	N	-	N

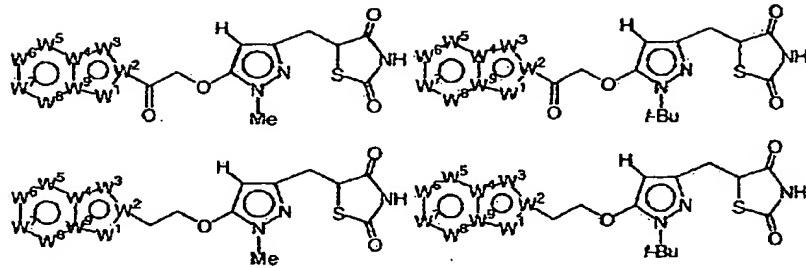
* ; 共有結合

【0216】第15表

【0217】

【化78】

97



98

【0218】式中、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、W⁷、W⁸及
W⁹は、以下の表に示す。

*【0219】
*10 【表21】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸	W ⁹
CH ₂	C	CMe	C	CH	CH	CH	CH	C
CH ₂	C	CH	C	CH	CH	CH	CH	C
NMe	C	CH	C	CH	CH	CH	CH	C
NH	C	CH	C	CH	CH	CH	CH	C
NMe	C	CMe	C	CH	CH	CH	CH	C
NH	C	CMe	C	CH	CH	CH	CH	C
NH	C	CH	C	CH	CMe	CH	CH	C
NH	C	CH	C	CH	CBr	CH	CH	C
NH	C	CH	C	CH	CPh	CH	CH	C
NMe	C	CH	C	CH	CMe	CH	CH	C
NMe	C	CH	C	CH	CBr	CH	CH	C
NMe	C	CH	C	CH	CPh	CH	CH	C
S	C	CMe	C	CH	CCl	CH	CH	C
S	C	CMe	C	CH	CH	CH	CH	C
S	C	CH	C	CH	CH	CH	CH	C
S	C	CH	C	CH	CPh	CH	CH	C
S	C	CMe	C	CH	CPh	CH	CH	C
O	C	CH	C	CH	CH	CH	COMe	C
O	C	CMe	C	CH	CH	CH	CH	C
O	C	CH	C	CH	CH	CH	CH	C
O	C	CH	C	CH	CPh	CH	CH	C
O	C	CMe	C	CH	CPh	CH	CH	C
NMe	C	N	C	CH	CH	CH	CH	C

【0220】

※※【表22】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸	W ⁹
NH	C	N	C	CH	CMe	CMe	CH	C
NMe	C	N	C	CH	CMe	CMe	CH	C
NH	C	N	C	CH	CPh	CH	CH	C
NMe	C	N	C	CH	CPh	CH	CH	C
NMe	C	N	C	CH	CH	CPh	CH	C
N	C	O	C	CH	CPh	CH	CH	C
N	C	O	C	CH	CH	CPh	CH	C
N	C	O	C	CH	CMe	CH	CH	C
N	C	O	C	CH	CH	CMe	CH	C

99

100

N	C	S	C	CH	CPh	CH	CH	C
N	C	S	C	CH	CH	CPh	CH	C
N	C	S	C	CH	CMe	CH	CH	C
N	C	S	C	CH	CH	CMe	CH	C
CH	C	CH	C	CH	CH	CH	CH	N
NH	C	N	C	N	CH	N	CH	C
NMe	C	N	C	N	CH	N	CH	C
N	C	CH	C	N	CH	CH	CH	N
N	C	CH	C	N	N	CH	CH	N
S	C	CMe	N	N	CCF ₃	N	-*	C
S	C	CMe	N	N	CMe	N	-	C
S	C	CH	N	N	CH	N	-	C

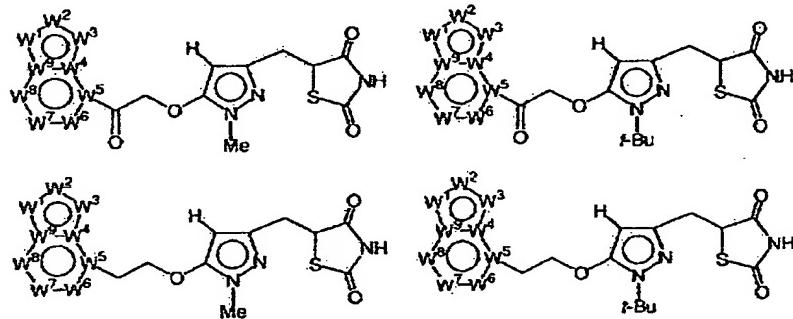
* ; 共有結合

【0221】第 16 表

【0222】

* 【化79】

*

【0223】式中、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、W⁷、W⁸及
びW⁹は、以下の表に示す。※ 【0224】
※ 【表23】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸	W ⁹
CH ₂	CH	CH	C	C	CH	CH	CH	C
CH	CH	CH ₂	C	C	CH	CH	CH	C
NMe	CH	CH	C	C	CH	CH	CH	C
CH	CH	NMe	C	C	CH	CH	CH	C
S	CH	CH	C	C	CH	CH	CH	C
CH	CH	S	C	C	CH	CH	CH	C
O	CH	CH	C	C	CH	CH	CH	C
CH	CH	O	C	C	CH	CH	CH	C
O	CH ₂	CH ₂	C	C	CH	CH	CH	C
CH ₂	CH ₂	O	C	C	CH	CH	CH	C
O	CH ₂	O	C	C	CH	CH	CH	C
NH	C	N	C	C	CH	CH	CH	C
NMe	C	N	C	C	CH	CH	CH	C
N	C	NMe	C	C	CH	CH	CH	C
N	C	O	C	C	CH	CH	CH	C
O	C	N	C	C	CH	CH	CH	C
N	C	S	C	C	CH	CH	CH	C
S	C	N	C	C	CH	CH	CH	C
CH	CH	CH	C	C	CH	CH	CH	N

101

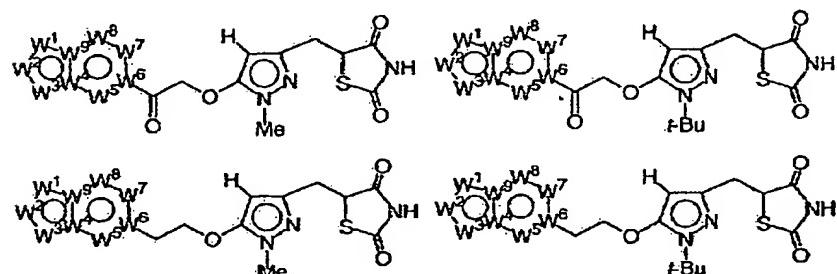
102

CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	C
NH	CH	N	C	C	N	CH	N	C
CH	CH	N	N	C	CH	CH	N	C
CH	CH	N	N	C	CH	N	N	C

【0225】第 17 表

【0226】

* 【化80】

【0227】式中、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、W⁷、W⁸及
UW⁹は、以下の表に示す。※【0228】
※ 【表24】

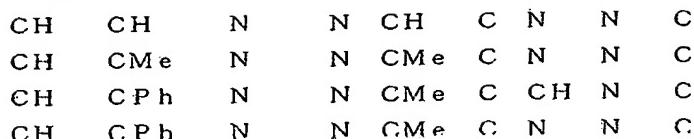
W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸	W ⁹
CH ₂	CH	CH	C	CH	C	CH	CH	C
CH	CH	CH ₂	C	CH	C	CH	CH	C
NMe	CH	CII	C	CII	C	CII	CII	C
CH	CH	NMe	C	CH	C	CH	CH	C
S	CH	CH	C	CH	C	CH	CH	C
CH	CH	S	C	CH	C	CH	CH	C
S	CH ₂	CH ₂	C	CH	C	CH	CH	C
CH ₂	CH ₂	S	C	CH	C	CH	CH	C
O	CH	CH	C	CH	C	CH	CH	C
CH	CH	O	C	CH	C	CH	CH	C
O	CH ₂	CH ₂	C	CH	C	CH	CH	C
CH ₂	CH ₂	O	C	CH	C	CH	CH	C
O	CH ₂	O	C	CH	C	CH	CH	C
NH	C	N	C	CH	C	CH	CH	C
NMe	C	N	C	CH	C	CH	CH	C
N	C	NMe	C	CH	C	CH	CH	C
N	C	O	C	CH	C	CH	CH	C
O	C	N	C	CH	C	CH	CH	C
N	C	S	C	CH	C	CH	CH	C
S	C	N	C	CH	C	CH	CH	C
CH	CH	CH	C	CH	C	CH	CH	N
CH	CH	CH	N	CH	C	CH	CH	C
NH	CH	N	C	N	C	N	CH	C

【0229】

★ ★ 【表25】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸	W ⁹
CH	CH	N	N	CH	C	CH	N	C
CH	CMe	N	N	CMe	C	CH	N	C

103

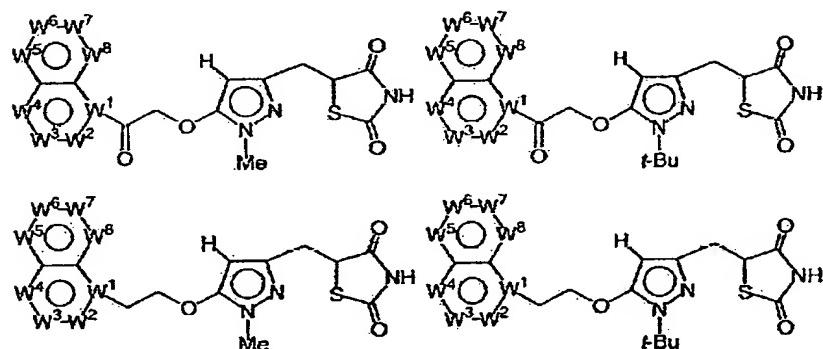


104

【0230】第18表
【0231】

*【化81】

*

【0232】式中、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、W⁷及びW⁸　※【0233】
は、以下の表に示す。

※20 【表26】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸
C	CH	CH	CH	CH	CH	CH	N
C	CH	CH	CH	N	CH	CH	CH
C	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	CH	CH	N	CH
C	CH	CH	CH	CH	N	CH	CH
C	CH	N	CH	CH	CH	CH	CH
C	N	CH	CH	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	O	CH ₂	CH ₂	O
C	CH	CH	CH	O	CH	CH	O
C	N	N	CH	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	CH	N	N	CH
C	CH	CH	N	N	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	N	CH	CH	N
C	CH	CH	CH	CH	N	CH	N
C	CH	CH	CH	N	CH	N	N
C	CH	CH	CH	N	N	CH	CH
C	N	CH	N	N	CH	CH	N
N	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	S	CH	CH	NH
C	CH	CH	CH	S	CH	CH	NMe
C	CH	CH	CH	NH	CH	CH	S
C	CH	CH	CH	NMe	CH	CH	S

【0234】

★ ★ 【表27】

W¹ W² W³ W⁴ W⁵ W⁶ W⁷ W⁸

N	CO	CH	CH	CH	CH	CH	CH
N	CH	CH	CO	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	NH	CO	CH	CH
C	CH	CH	CH	NMe	CO	CH	CH
C	CH	CH	CH	CH	CH	CO	NH
C	CH	CH	CH	CH	CH	CO	NMe
C	CH	CH	CH	NH	CH	CH	CO
C	CH	CH	CH	NMe	CH	CH	CO
C	CH	CH	CH	CO	CH	CH	NH
C	CH	CH	CH	CO	CH	CH	NMe
C	CH	NH	CO	CH	CII	CII	CII
C	CH	NMe	CO	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	CO	NH	CH	CH
C	CH	CH	CH	CO	NMe	CH	CH
C	CH	CH	CH	CH	CH	NH	CO
C	CH	CH	CH	CH	CH	NM ^e	CO
C	CO	NH	CH	CH	CH	CH	CH
C	CO	NMe	CH	CH	CH	CH	CH
C	NH	CO	CH	CH	CH	CH	CH
C	NMe	CO	CH	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	CH	NH	CO	CH
C	CH	CH	CH	CH	NM ^e	CO	CH
C	CH	CH	CH	CO	NH	N	CH
C	CH	CH	CH	CO	NMe	N	CH

【0235】

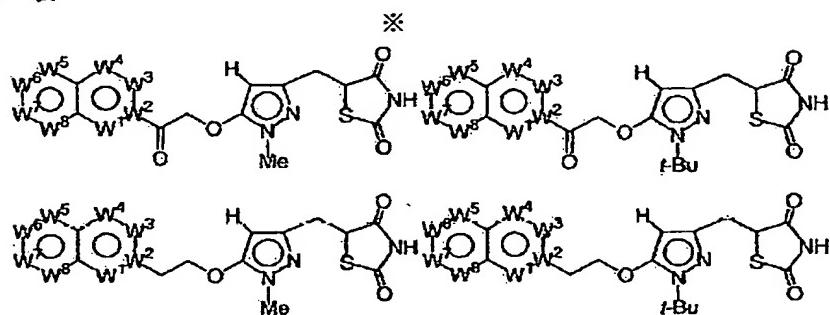
* * 【表28】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸
C	CH	CH	CH	CH	CO	NMe	CH
C	N	NH	CO	CH	CH	CH	CH
C	N	NMe	CO	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	CH	N	NH	CO
C	CH	CH	CH	CH	N	NMe	CO
C	CH	CH	CH	CO	NH	N	CH
C	CH	CH	CH	CO	NMe	N	CH

【0236】第19表

【0237】

※【化82】



【0238】式中、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、W⁷及びW⁸は、以下の表に示す。

★【0239】
★【表29】

107

108

W^1	W^2	W^3	W^4	W^5	W^6	W^7	W^8
CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	N
CH	C	CH	CH	N	CH	CH	CH
CH	C	CH	N	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	CH	CH	N	CH
CH	C	CH	CH	CH	N	CH	CH
CH	C	N	CH	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	O	CH_2	CH_2	O
CH	C	CH	CH	O	CH	CH	O
CH	C	CH	CH	CH	N	N	CH
CH	C	CH	N	N	CII	CH	CH
N	C	CH	CH	CH	CH	CH	N
N	G	CH	N	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	N	CH	CH	N
N	C	N	CH	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	CH	N	CH	N
CH	C	CH	CH	N	CH	N	CH
CH	C	N	N	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	CH	CH	N	N
CH	C	CH	CH	N	N	CH	CH
N	C	N	CH	N	CH	CH	N
N	C	CII	N	CH	N	CH	N
N	C	CH	N	N	CH	N	CH
S	C	CH	NH	CH	CH	CH	CH

【0240】

* * 【表30】

W^1	W^2	W^3	W^4	W^5	W^6	W^7	W^8
S	C	CH	NMe	CH	CH	CH	CH
NH	C	CH	S	CH	CH	CH	CH
NMe	C	CH	S	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	NH	CH	CH	S
CH	C	CH	CH	NMe	CH	CH	S
CH	C	CH	CH	S	CH	CH	NH
CH	C	CH	CH	S	CH	CH	NMe
S	C	CMe	NH	CH	CH	CH	CH
S	C	CMe	NMe	CH	CH	CH	CH
CH	C	CO	NH	CH	CH	CH	CH
CH	C	CO	NMe	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	NH	CO	CH	CH
CH	C	CH	CH	NMe	CO	CH	CH
CH	C	CH	CH	CH	CH	CO	NH
CH	C	CH	CH	CH	CH	CO	NMe
NH	C	CH	CO	CH	CH	CH	CH
NMe	C	CH	CO	CH	CH	CH	CH
CO	C	CH	NH	CH	CH	CH	CH
CO	C	CH	NMe	CH	CH	CH	CH
CO	N	CH	CH	CH	CH	CH	CH

109

CH	C	NH	CO	CH	CH	CH	CH
CH	C	NMe	CO	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	CO	NH	CH	CH

110

【0241】

* * 【表31】

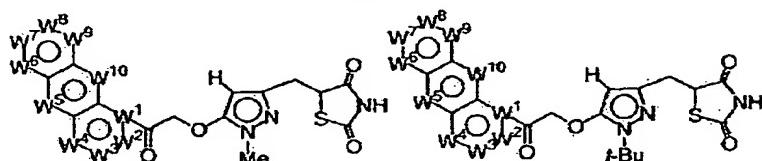
W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸
CH	C	CH	CH	CO	NMe	CH	CH
CH	C	CH	CH	CH	CH	NH	CO
CH	C	CH	CH	CH	CH	NMe	CO
CH	N	CO	CH	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	CH	CO	NH	CH
CH	C	CH	CH	CH	CO	NMe	CH
CH	C	CH	CH	CH	NH	CO	CH
CH	C	CH	CH	CH	NMe	CO	CH
CO	N	N	CH	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	CH	N	NH	CO
CH	C	CH	CH	CH	N	NMe	CO
CH	C	CH	CH	CO	NH	N	CH
CH	C	CH	CH	CO	NMe	N	CH

【0242】第 20 表

【0243】

※【化83】

※

【0244】式中、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、W⁷、W⁸、
W⁹及びW¹⁰は、以下の表に示す。★【0245】
★【表32】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸	W ⁹	W ¹⁰
C	CH	CH	CH	O	CH	CH	CH	CH	CH ₂
C	CH	CH	CH	CH ₂	CH	CH	CH	CH	O
C	CH	CH	CH	O	CH	CH	CH	CH	S
C	CH	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	O
C	CH	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	S
C	CH	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	N
C	CH	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH	N
C	CH	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	NH
C	CH	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	NMe
C	CH	CH	CH	NH	CH	CH	CH	CH	S
C	CH	CH	CH	NMe	CH	CH	CH	CH	S
C	CH	CH	CH	O	CH	CH	CH	CH	NH
C	CH	CH	CH	NH	CH	CH	CH	CH	O
C	CH	CH	N	O	CH	CH	CH	CH	CH ₂

111

C	CH	CH	CH	O	N	CH	CH	CH	CH ₂
C	CH	CH	CH	CH ₂	CH	CH	CH	N	O
C	CH	CH	N	O	CH	CH	CH	CH	CO
C	CH	CH	CH	O	N	CH	CH	CH	CO
C	CH	CH	CH	CO	CH	CH	CH	N	O
C	CH	CH	CH	-*	CH	CH	CH	CH	CH ₂
C	CH	CH	CH	CH ₂	CH	CH	CH	CH	-
C	CH	CH	CH	-	CH	CH	CH	CH	NH

112

【0246】

10【表33】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸	W ⁹	W ¹⁰
C	CH	CH	CH	CH	-	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CH	NH	CH	CH	CH	CH	-
C	CH	CH	CH	NMe	CH	CH	CH	CH	-

* ; 共有結合

【0247】第21表

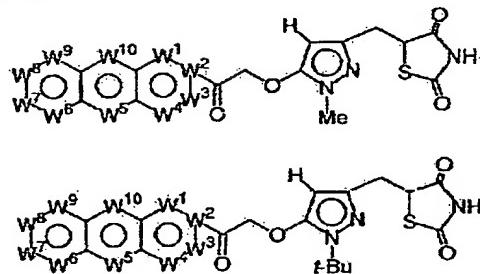
【0248】

【化84】

※【0249】式中、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、W⁷、W⁸、
20 W⁹及びW¹⁰は、以下の表に示す。

【0250】

【表34】



※

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸	W ⁹	W ¹⁰
CH	C	CH	CH	O	CH	CH	CH	CH	CH ₂
CH	C	CH	CH	CH ₂	CH	CH	CH	CH	O
CH	C	CH	CH	O	CH	CH	CH	CH	S
CH	C	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	O
CH	C	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	S
CH	C	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH	CH
CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	N
CH	C	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH	N
CH	C	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	NH
CH	C	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	NMe
CH	C	CH	CH	NH	CH	CH	CH	CH	S
CH	C	CH	CH	NMe	CH	CH	CH	CH	S
CH	C	CH	CH	O	CH	CH	CH	CH	NH
CH	C	CH	CH	NH	CH	CH	CH	CH	O
CH	C	CH	N	O	CH	CH	CH	CH	CH ₂
N	C	CH	CH	CH ₂	CH	CH	CH	CH	O
CH	C	CH	CH	O	N	CH	CH	CH	CH ₂
CH	C	CH	CH	CH ₂	CH	CH	CH	N	O

113

CH	C	CH	N	O	CH	CH	CH	CO
N	C	CH	CH	CO	CH	CH	CH	O
CH	C	CH	CH	O	N	CH	CH	CO
CH	C	CH	CH	CO	CH	CH	N	O
CH	C	CH	CH	-	CH	CH	CH	CH ₂

114

* * 【表35】

【0251】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶	W ⁷	W ⁸	W ⁹	W ¹⁰
CH	C	CH	CH	CH ₂	CH	CH	CH	CH	-
CH	C	CH	CH	-	CH	CH	CH	CH	NH
CH	C	CH	CH	-	CH	CH	CH	CH	NMe
CH	C	CH	CH	NH	CH	CH	CH	CH	-
CH	C	CH	CH	NMe	CH	CH	CH	CH	-
CH	C	CMe	N	O	CH	CH	CH	CH	CO
CH	C	CMe	N	O	CH	CH	CMe	CH	CO

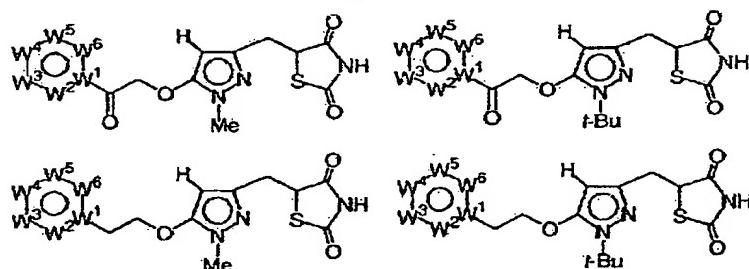
* ; 共有結合

【0252】第 22 表

【0253】

20※【化85】

※



【0254】式中、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵及びW⁶は、以下
の表に示す。

30★【0255】

★ 【表36】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶
C	CH	CH	CH	CH	CH
C	CE t	CH	CH	CH	CH
C	CH	CE t	CH	CH	CH
C	CH	CH	CE t	CH	CH
C	C ^t P r	CH	CH	CH	CH
C	CH	C ^t P r	CH	CH	CH
C	CH	CH	C ^t P r	CH	CH
C	C ^t B u	CH	CH	CH	CH
C	CH	C ^t B u	CH	CH	CH
C	CH	CH	C ^t B u	CH	CH
C	CF	CH	CH	CH	CH
C	CH	CF	CH	CH	CH
C	CB r	CH	CH	CH	CH
C	CH	CB r	CH	CH	CH
C	COB n	CH	CH	CH	CH
C	CH	COB n	CH	CH	CH

115

C	CH	CH	COBn	CH	CH
C	COPh	CH	CH	CH	CH
C	CH	COPh	CH	CH	CH
C	CH	CH	COPh	CH	CH
C	CPh	CH	CH	CH	CH
C	CH	CPh	CH	CH	CH
C	CH	CH	CPh	CH	CH

116

【0256】

* * 【表37】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶
C	CNH ₂	CH	CH	CH	CH
C	CH	CNH ₂	CH	CH	CH
C	CH	CH	CNH ₂	CH	CH
C	CNMe ₂	CH	CH	CH	CH
C	CH	CNMe ₂	CH	CH	CH
C	CNO ₂	CH	CH	CH	CH
C	CH	CH	CNO ₂	CH	CH
C	CCN	CH	CH	CH	CH
C	CH	CCN	CH	CH	CH
C	CH	CH	CCN	CH	CH
C	CMe	CPh	CH	CH	CH
C	CMe	CH	CPh	CH	CH
C	CMe	CH	CH	CPh	CH
C	CMe	CH	CH	CH	CPh
C	CPh	CMe	CH	CH	CH
C	CH	CMe	CPh	CH	CH
C	CH	CMe	CH	CPh	CH
C	CH	CMe	CH	CH	CPh
C	CPh	CH	CMe	CH	CH
C	CH	CPh	CMe	CH	CH
C	CH	CH	CMe	CPh	CH
C	CH	CH	CMe	CH	CPh
C	CMe	CMe	CH	CH	CH

【0257】

* * 【表38】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶
C	CMe	CH	CMe	CH	CH
C	CMe	CH	CH	CMe	CH
C	CMe	CH	CH	CH	CMe
C	CH	CMe	CMe	CH	CH
C	CH	CMe	CH	CMe	CH
C	COMe	COMe	CH	CH	CH
C	COMe	CH	COMe	CH	CH
C	COMe	CH	CH	COMe	CH
C	COMe	CH	CH	CH	COMe
C	CH	COMe	OMe	CH	CH

117

118

C CH	COMe	CH	COMe	CH
N CH	CH	CH	CH	CO
N CPh	CH	CH	CH	CO
N CH	CPh	CH	CH	CO
N CH	CH	CPh	CH	CO
N CH	CH	CH	CPh	CO
N CMe	CH	CH	CH	CO
N CH	CMe	CH	CH	CO
N CH	CH	CMe	CH	CO
N CH	CH	CH	CMe	CO
N CCN	CH	CH	CH	CO
N CH	CCN	CH	CH	CO
N CH	CH	CCN	CH	CO

[0258]

* * [表39]

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶
N CH	CH	CH	CH	CCN	CO
N CH	CH	CO	CH	CH	CH
C N	CH	CMe	CH	CH	CH
C N	CH	CH	CMe	CH	CH
C N	CH	CII	CII	CMe	CMe
C CH	N	CH	CMe	CH	CH
C CH	N	CH	CH	CMe	CMe
C CH	CMe	N	CH	CH	CH
C N	CEt	CH	CH	CH	CH
C N	CH	CEt	CH	CH	CH
C N	CH	CH	CEt	CH	CH
C N	CH	CH	CH	CEt	CEt
C CEt	N	CH	CH	CH	CH
C CH	N	CEt	CH	CH	CH
C CH	N	CH	CEt	CH	CH
C CH	N	CH	CH	CEt	CEt
C CEt	CH	N	CH	CH	CH
C CH	CEt	N	CH	CH	CH
C N	CH	CCI	CH	CH	CH
C N	CH	CH	CCI	CH	CH
C N	CH	CH	CH	CCI	CCI
C CH	N	CH	CH	CCI	CCI
C CCI	CH	N	CH	CH	CH

[0259]

* * [表40]

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶
C CH	CCI	N	CH	CH	CH
C N	CF	CH	CH	CH	CH
C N	CH	CF	CH	CH	CH
C N	CH	CH	CF	CH	CH

119

C	N	CH	CH	CH	CF
C	CH	N	CF	CH	CH
C	CH	N	CH	CF	CH
C	CH	N	CH	CH	CF
C	CF	CH	N	CH	CH
C	CH	CF	N	CH	CH
C	N	COMe	CH	CH	CH
C	N	CH	COMe	CH	CH
C	N	CH	CH	COMe	CH
C	N	CH	CH	CH	COMe
C	CH	N	COMe	CH	CH
C	CH	N	CH	COMe	CH
C	CH	N	CH	CH	COMe
C	CH	N	CH	COPh	CH
C	CH	N	CH	CH	COPh
C	COPh	CH	N	CH	CH
C	CH	COPh	N	CH	CH
C	N	COBn	CH	CH	CH
C	N	CH	COBn	CH	CH

120

[0260]

* * 【表41】

W ¹	W ²	W ³	W ⁴	W ⁵	W ⁶
C	N	CH	CH	COBn	CH
C	N	CH	CH	CH	COBn
C	COBn	N	CH	CH	CH
C	CH	N	COBn	CH	CH
C	CH	N	CH	COBn	CH
C	CH	N	CH	CH	COBn
C	COBn	CH	N	CH	CH
C	CH	COBn	N	CH	CH
C	N	CPh	CH	CH	CH
C	COMe	CH	N	CH	CH
C	CH	COMe	N	CH	CH
C	N	COPh	CH	CH	CH
C	N	CH	COPh	CH	CH
C	N	CH	CH	COPh	CH
C	N	CH	CH	CH	COPh
C	CH	N	COPh	CH	CH
C	N	CH	CPh	CH	CH
C	N	CH	CH	CPh	CH
C	N	CH	CH	CH	CPh
C	CPh	N	CH	CH	CH
C	CH	N	CPh	CH	CH
C	CH	N	CH	CPh	CH
C	CH	N	CH	CH	CPh

[0261]

* * 【表42】

121

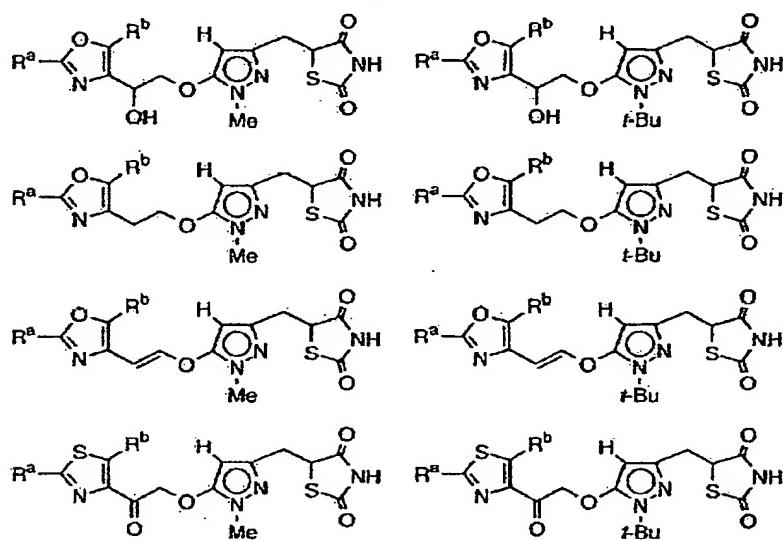
122

W^1	W^2	W^3	W^4	W^5	W^6
C	C Ph	CH	N	CH	CH
C	CH	C Ph	N	CH	CH
C	N	CCN	CH	CH	CH
C	N	CH	CCN	CH	CH
C	N	CH	CH	CCN	CH
C	N	CH	CH	CH	CCN
C	CCN	N	CH	CH	CH
C	CH	N	CCN	CH	CH
C	CII	N	CII	CCN	CII
C	CH	N	CH	CH	CCN
C	CCN	CH	N	CH	CH
C	CH	CCN	N	CH	CH
C	N	CH	CH	N	CH

【0262】第 23 表

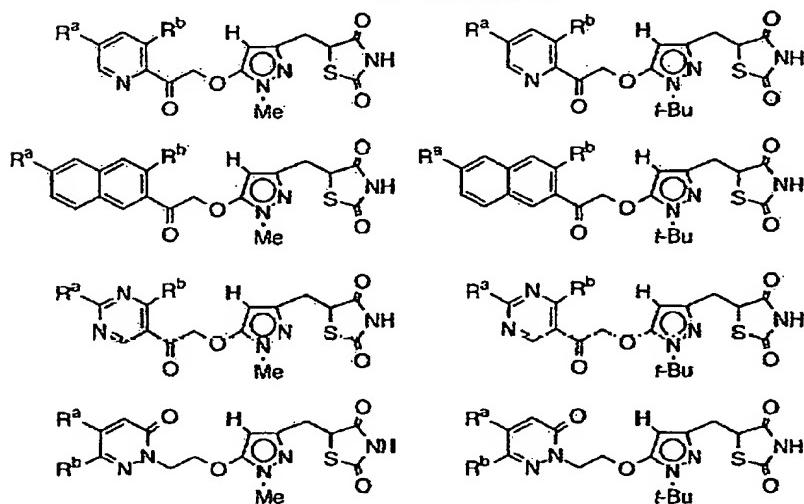
【0263】

* 【化86】



【0264】

* 【化87】



【0265】式中、R^a及びR^bは、以下の表に示す。

【0266】*

*【表43】

*

R ^a	R ^b	R ^a	R ^b	R ^a	R ^b
H	Me	Q 8 1	Me	Q 1 8	Me
Me	Me	Q 8 2	Me	Q 1 4	Me
E t	Me	Q 8 3	Me	Q 4 5	Me
"Pr	Me	Q 1 0	Me	Q 7 2	Me
'Pr	Me	Q 7	Me	Q 1 3	Me
"Bu	Me	Q 8 4	Me	O Ph	Me
'Pr	Me	Q 8 5	Me	Q 7 9	Me
"Hex	Me	Q 8	Me	Ph	H
Q 8 0	Me	Q 9	Me	Ph	Me
Ph	Me	Q 8 6	Me	Ph	E t
Q 1	Me	Q 8 7	Me	Ph	"Pr
Q 2	Me	Q 8 8	Me	Ph	'Pr
Q 3	Me	4-Ph-Ph	Me	Ph	"Bu
Q 4	Me	Q 1 1	Me	Ph	'Pr
Q 5	Me	Q 1 2	Me	Ph	"Hex
Q 6	Me	Q 1 7	Me	Ph	Ph

【0267】本発明の前記式(I)で表される化合物は、チアゾリジン環又はオキサゾリジン環上に酸性水素を有する。更に置換基Zが複素環芳香族基や複素脂環式基を表す時、場合によっては塩基性窒素を有するものもある。これらの化合物は所望によりそれぞれ適宜の塩基又は酸を用いて薬理学的に許容しうる無毒性の塩とすることもできる。式(I)で表される化合物は、遊離の形でも、又その薬理学的に許容しうる塩のいずれでも本発明の目的に用いることができる。かかる塩基の塩としては例えば、アルカリ金属塩(リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(カルシウム塩、マグネシウム塩、など)、アルミニウム塩、未置換又はメチル、エチルあるいはベンジル基で置換されていてもよいアンモニウム塩、有機アミン塩(メチルアミン塩、エチルアミン塩、ジメチルアミン塩、ジエチルアミン塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシリアルアミン塩、エチレンジアミン塩、ビシクロヘキシリアルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ピペラジン塩、ジベンジルピペリジン塩、デヒドロアビエチルアミン塩、N,N'-ビスデヒドロアビエチルアミン塩、ベンザチン(N,N'-ジベンジルエチレンジアミン)塩、グルカミン塩、メグルミン(N-メチルグルカミン)塩、ベネタミン(N-ベンジルフェネチルアミン)塩、トロメタミン(2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール)塩、コリン塩、プロカイン塩)、塩基性アミノ酸塩(リジン塩、オルニチン塩、アルギニン塩など)、ピリジン塩、コリジン塩、キノリン塩があげ

られ、酸付加塩の例としては、例えば鉱酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩など)、有機酸塩(亜酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、こはく酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、りんご酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、ピクリン酸塩、炭酸塩など)、スルホン酸塩(メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など)をあげることができる。これらの塩はいずれもそれぞれ公知の手段により製造することができる。

【0268】

【発明の実施の形態】

【0269】式(I)で表される化合物であるピラゾール系チアゾリジン類は、下記の合成法に従って製造される。

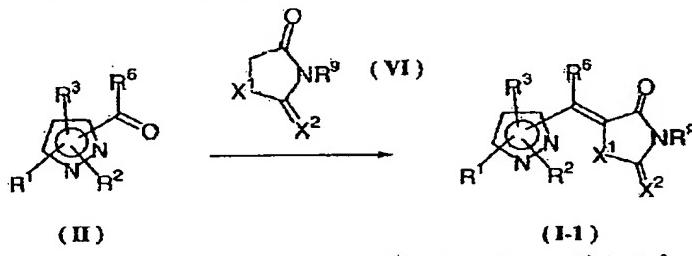
【0270】製造に用いられる反応溶媒としては、当該反応条件下において安定であり、かつ不活性で反応を妨げないものが望ましい。かかる溶媒としては、水、アルコール類(例えばメタノール、エタノール、プロパンオールやブタノールやオクタノールなど)、セロソルブ類(例えばメトキシエタノールやエトキシエタノールなど)、非プロトン性極性有機溶媒類(例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセタミド、テトラメチルウレア、スルホラン、N,N-ジメチルイミダゾリジンなど)、エーテル類(例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランやジオキサンなど)、脂肪族炭化水素類(例えばペンタ

30

40

125

ン、n-ヘキサン、c-ヘキサン、オクタン、デカリ
ン、石油エーテルなど)、芳香族炭化水素類(ベンゼ
ン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、トルエン、キシ
レンやテトラリンなど)、ハロゲン系炭化水素類(例え
ばクロロホルム、ジクロロメタンやジクロロエタンな
ど)、ケトン類(アセトン、メチルエチルケトンやメチ
ルブチルケトンなど)、低級脂肪族酸エステル(例え
ば酢酸メチル、酢酸エチルやプロピオン酸メチルなど)
、アルコキシアルカン類(例えばジメトキシエタン、ジエ
トキシエタンなど)およびアセトニトリルなどの溶媒が*10

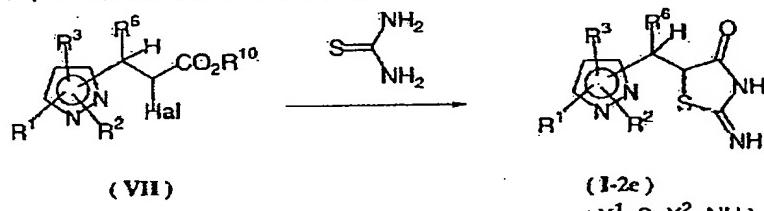


【0273】〔式中、R¹、R²、R³、R⁶、X¹及びX²は前記と同じ意味を表す。R⁹は、水素原子又はアミドの保護基(例えば、Tr:トリチル等)を表す。〕

【0274】式(I)中、R⁴及びR⁷が一緒になって結合を表す化合物、すなわち式(I-1)で表される化合物は、式(II)で表される化合物と式(VI)で表される化合物を脱水縮合させることによって得ることができる。式(VI)で表される化合物は周知の化合物であるか、又は、J. Prakt. Chem., vol. 2, P253(1909)、J. Prakt. Chem., vol. 3, P45(1919)、Chem. Ber. vol. 118, P774(1985)やドイツ公開特許DE-3045059号に記載の方法により合成してこの反応に供することができる。又R⁹が水素である式(VI)で表される化合物は、公知の手段を用いて、そのチアゾリジン環又はオキサゾリジン環上の3位の酸性水素を適当な置換基(例えばTr:トリチルなど)で保護した後にこの反応に供することもできる。

【0275】この反応は通常適当な有機溶媒中において塩基や酸の存在下に行なわれる。かかる溶媒としては、アルコール類、セロソルブ類、非プロトン性極性有機溶媒類、エーテル類、芳香族炭化水素類、ハロゲン系炭化水素類、アルコキシアルカン類およびアセトニトリルなどの溶媒が挙げられる。

【0276】かかる塩基や酸の例としては、有機アミン類(例えはジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソブ*



【0281】〔式中、R¹、R²、R³及びR⁶は前記と同じ意味を表す。R¹⁰は、メチル、エチル、n-ブロピル、i-

*挙げられる。これらの溶媒は反応の起りやすさに従つて適宜選択され、单一あるいは混合して用いられる。又場合によっては適当な脱水剤や乾燥剤を用いて非水溶媒として用いられる。以上述べた溶媒は本発明を実施する際の一例であって、本発明はこれらの条件に限定されるものではない。

【0271】製法1

【0272】

【化88】

※ロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルフォリン、ピリジン、メタノールアミンやエタノールアミンなど)、金属アルコキシド類(例えはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムイソプロポキシドなど)、無機アルカリ金属塩(例えは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど)、有機酸(例えは酢酸、トリクロロ酢酸やトリフルオロ酢酸など)、無機酸(リン酸など)などが挙げられ、これらは反応の起りやすさに従つて適宜選択して用いられる。

20 【0277】この反応は又適当な脱水剤、例えはモレキュラーシップスや無水硫酸ナトリウムなどを用いたり、ディーンスターク管を使用して、反応により生じる水を反応系外に共沸留去することによって促進することもできる。

【0278】この反応は通常0℃から反応に用いた溶媒の沸点の範囲で行なわれ、好ましくは20℃~120℃で行なう。反応時間は通常0.5~30時間である。

【0279】製法2

【0280】

【化89】

40

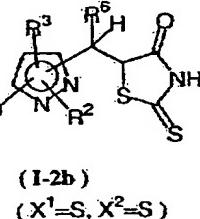
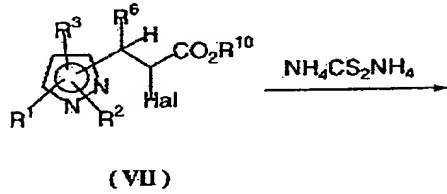
一ブロピル、n-ブチル及びt-ブチル等のC₁-C₄アルキルを表す。Halは、塩素原子、臭素原子又はヨウ素

原子を表す。】

【0282】式(I)中、R^a及びR^bがHであり、X¹がSを、X²がNHを表す化合物、すなわち式(I-2e) (R^a、R^b=H, X¹=S, X²=NH)で表される化合物は、式(VII)で表されるハロカルボン酸エステルにチオウレアを反応させることによって得ることができる。

【0283】この反応は通常適当な有機溶媒中において塩基や酸の存在下に行なわれる。かかる溶媒としては、アルコール類、セロソルブ類や非プロトン性極性有機溶媒類などの溶媒が挙げられ、好ましくはスルホランが用いられる。

【0284】この反応は通常0℃から反応に用いた溶媒の沸点の範囲で行なわれるが、好ましくは50℃～150℃で行なう。反応時間は通常0.5～10時間である。*



【0288】【式中、R¹、R²、R³、R⁶、R¹⁰及びHalは前記と同じ意味を表す。】

【0289】式(I)中、R^a及びR^bがHであり、X¹、X²が共にSを表す化合物、すなわち式(I-2b) (R^a、R^b=H, X¹、X²=S)で表される化合物は、式(VII)で表されるハロカルボン酸エステルにアンモニウムジチオカルバメートを反応させ、次いで酸で処理することによって得ることができる。

【0290】この反応は通常、水や適当な有機溶媒中、又はこれらの混合溶媒中において行なわれる。かかる溶媒としては、アルコール類、セロソルブ類や非プロトン性極性有機溶媒類などの溶媒が挙げらる。

【0291】この反応は通常-10℃～50℃、好ましくは0℃～30℃の範囲で行なわれ、反応時間は通常0.5～50時間である。

【0292】又本反応の進行に伴いハロゲン化水素が副

＊る。

【0285】又本反応の進行に伴いハロゲン化水素が副生するが、適当な塩基を用いてこれを捕捉して反応を促進することもできる。かかる塩基の例としては、有機アミン類（例えばジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルフォリン、ピリジン、メタノールアミンやエタノールアミンなど）や無機アルカリ金属10 塩（例えば酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど）が挙げられる。

【0286】製法3

【0287】

【化90】

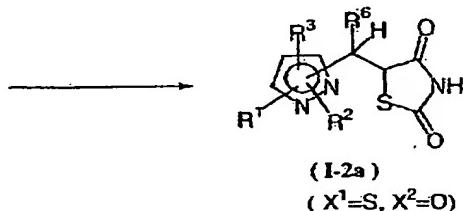
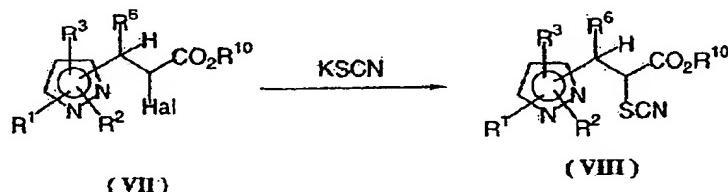
※生するが、適当な塩基を用いてこれを捕捉して反応を促進することもできる。かかる塩基の例としては、有機アミン類（例えばジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルフォリン、ピリジン、メタノールアミンやエタノールアミンなど）や無機アルカリ金属塩（例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウムや酢酸カリウムなど）が挙げられる。

【0293】得られた付加物を、系中において酸（例えば塩酸など）で処理して、式(I-2b)で表される化合物を得る。

【0294】製法4

【0295】

【化91】

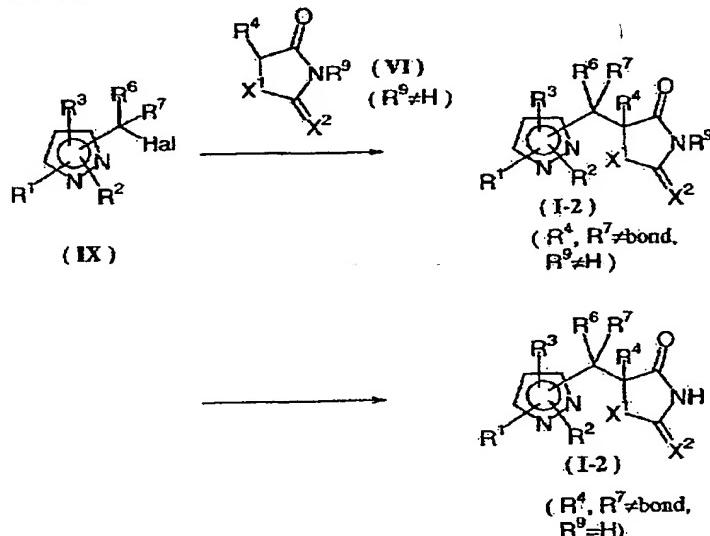


129

【0296】〔式中、R¹、R²、R³、R⁶、R⁷及びH a Iは前記と同じ意味を表す。〕

【0297】式(I)中、R⁴及びR⁷がHであり、X¹がS、X²がOを表す化合物、すなわち式(I-2a) (R⁴、R⁷=H, X¹=S, X²=O)で表される化合物は、式(VII)で表されるハロカルボン酸エステルに、アルカリチオシアナート(例えばチオシアン酸カリウムやチオシアン酸ナトリウム)を反応させることによって、式(VIII)で表される化合物を得て、これを酸で処理することによって得ることができる。

【0298】この反応は通常適当な有機溶媒中において行なわれる。かかる溶媒としては、非プロトン性極性有機溶媒類などの溶媒が挙げられる。



【0303】〔式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁹、X¹、X²及びH a Iは前記と同じ意味を表す。〕

【0304】式(I)中、R⁴及びR⁷が一緒になって結合を表す化合物を除く化合物、すなわち式(I-2)で表される化合物は、式(IX)で表されるハロメチルピラゾールと式(VI)で表される化合物を反応させることによっても得ることができる。式(VI)で表される化合物は周知の化合物であるか、又はUkr Khim Zh., vol. 16, P545(1950)、J. Med. Chem., vol. 34, P1538(1991)、J. Prakt. Chem., vol. 2 79, P259(1909)、ibid vol. 2, 9, P56(1919)や日本特開昭59-216882号公報に記載の方により合成してこの反応に供することができる。又R⁹が水素である式(VI)で表される化合物は、公知の手段を用いて、その酸性水素を適当な置換基(例えばTr:トリチルなど)で保護した後にこの反応に供することができる。

【0305】この反応は通常適当な有機溶媒中において塩基の存在下に行なわれる。かかる溶媒としては、非プロトン性極性有機溶媒類、エーテル類やアルコキシアルカン類などが挙げられ、かかる塩基の例としては、アルカリ金属アミド類(例えばナトリウムアミドやカリウム

130

* 【0299】この反応は通常50℃~150℃、好ましくは80℃~120℃で行なわれ、反応時間は通常0.5~10時間である。

【0300】式(VIII)で表される化合物は単離するか、又は取り出すことなく反応系中で次の酸処理を行ない、目的とする式(I-2a)で表される化合物を得る。ここで用いられる酸は例えば塩酸であり、アルコール類や非プロトン性極性有機溶媒中において行なわれる。この反応は50℃~150℃、好ましくは70℃~100℃で行なわれ、反応時間は通常5~50時間である。

【0301】製法5

【0302】

【化92】

10

*

*

30

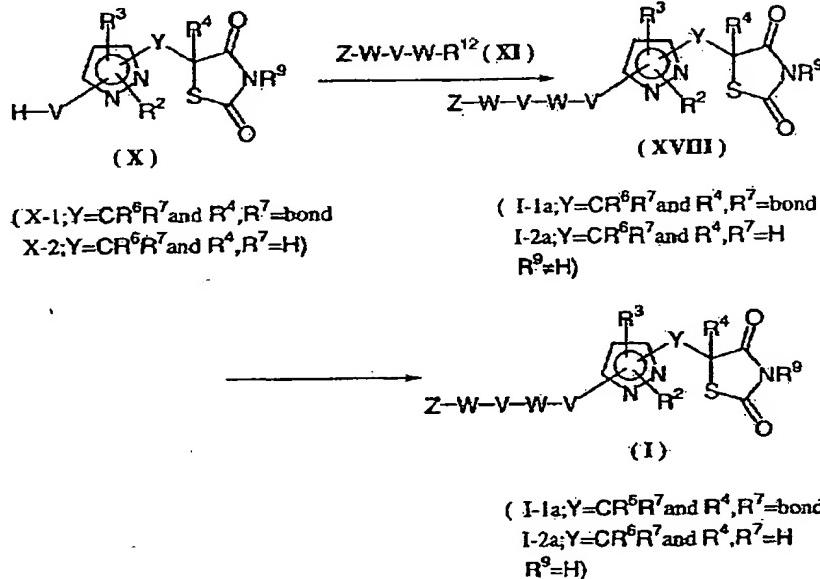
アミドなど)などの強塩基が挙げられ、これらは反応の起りやすさに従って適宜選択して用いられる。

【0306】さらにこの反応は、J. Amer. Chem. Soc., vol. 87, P4588(1965)やJ. Med. Chem., vol. 34, P15 38(1991)に記載の方法に準じて行なうことができる。この場合は通常、窒素のような不活性ガス雰囲気下において、ジメチルホルムアミドのような非プロトン性極性有機溶媒類中において式(VI)で表される化合物とマグネシウムメチルカーボネートを反応させてキレートを形成し、これに式(IX)で表されるハロメチルピラゾールを反応させて、式(I-2)で表される化合物を得ることができる。この反応は通常20℃~150℃、好ましくは70℃~100℃にて行なう。反応時間は用いる基質により増減するが、通常、キレート形成に0.5~2時間、ハロメチルピラゾールとの反応に0.5~5時間である。

【0307】このようにして得られた式(I-2)で表される化合物は、場合によっては公知の適当な方法によりアゾリジン環の3位のアミド基を脱保護することができる。かかる方法としては、R⁹がTr:トリチルの場合は、トリフルオロ酢酸やトリクロロ酢酸などの有機酸

50

か、塩酸や硫酸のような無機酸を用いる。この反応は、無溶媒で行なうか、あるいはテトラヒドロフランやジオキサンのようなエーテル類、クロロホルムやジクロロメタンのようなハロゲン化溶媒類などの溶媒中において、
0°C~100°C、好ましくは10°C~50°Cで0~1~*



【0310】〔式中、R²、R³、R⁴、R⁹、V、W、Y及びZは前記と同じ意味を表す。R¹²は、当該反応における求核置換の際の適当な脱離基を表し、かかる例としては、例えばクロル、プロム、ヨード等のハロゲン、及びp-トルエンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、メタノスルホニルオキシ等の芳香族又は脂肪族スルホニルオキシ基が挙げられる。〕

【0311】式(I)で表される化合物のうち、R¹が-V-W-Zを表し、WがCOCH₂である化合物は、例えば一般式(XI)で表される化合物に代えて、Z-COCH₂-Hal (W=COCH₂, R¹²=Hal, Z, Halは上記において説明される置換基を表す。)で表される化合物を用いて得ることができる。かかる化合物は公知であり市販入手可能であるものを用いるか、公知の方法を用いて得ることができる。

(例えばZがピロール：英國公開特許1107677号、Zがオキソゾール、チアゾール：日本特開昭61-85372号、トリアゾール：米国特許4167626号など)。あるいはZ-COCH₂ (例えばZがフラン：Bull. Soc. Chim. Fr., P1760(1973)、Zがチオフェン：Tetrahedron, 29(2), P413(1973)、Zがピロール：J. Heterocyclic Chem., 27(5), P1209(1990)、Zがピラゾール：Bull. Soc. Chim. Fr., P540(1988)、ibid., P318(1987)、J. Heterocyclic Chem., 23(1), P275(1986)、Arch. Pharm., 316(7), P608(1983)、Synlett., (7), P483(1991)、Zがイミダゾール：J. Heterocyclic Chem., 17(8), P1723(1980)、Zがトリアゾール：J. Chem. Soc. C(20), P2005(1976)、Heterocycles, 26(3), P745(1987)など)を出発原料として、公知の適当なハロゲン化方法 (例えば日本公開特許昭61-8

* 5時間で行なう。

【0308】製法6

【0309】

【化93】

- 5372号に記載の方法などを用いてハロゲン化しても得ることができる。更にはZ-CO₂R' (R'は低級アルキルや置換又は未置換ベンジル、例えばZがチオフェン：Z. Chem., 9(1), P22(1969)、Synth. Commun., 20(16), P2537(1990)、Zがピロール：J. Org. Chem., 55(15), P4735(1990)、Chem. Pharm. Bull., 17(3), P582(1969)、Zがイミダゾール：欧州公開特許506194号、Zがピラゾールやトリアゾール：Chem. Ber., 117(3), P1194(1984))を出発原料として、公知の適当な還元一酸化反応 (例えば水素化ジイソブチルアルミニウム還元とそれに続く二酸化マンガン酸化など)によりZ-CHOを得て、これを例えばTetrahedron Letters, P4661(1972)に記載の方法を用いてZ-COCH₂-halに誘導することもできる。
- 【0312】式(I)で表される化合物のうち、R¹が-O-W-N(R⁹)-Zを表し、WがCH₂CH₂である化合物は、例えば一般式(XI)で表される化合物のうち、Z-N(R⁹)-CH₂CH₂-R¹² (W=CH₂CH₂, R¹²は上記において説明される置換基を表す)で表される化合物を用いて得ることができる。かかる化合物は公知であり、市販入手可能であるものを用いるか、公知の方法、例えばJ. Med. Chem., 1994, vol. 37, P3980に記載の方法に準じて得ることができる。
- 【0313】式(I)で表される化合物は、式(X)で表される化合物の水酸基、チオール基又はアミノ基を、式(XI)で表される化合物と求核置換反応させることによっても得ることができる。式(X)で表される化合物は、R⁹の水素が適当な置換基 (例えばTr:トリチルなど)で保護されていることが望ましい。

133

【0314】この反応は通常適当な有機溶媒中において塩基の存在下に行なわれる。かかる溶媒としては、非プロトン性極性有機溶媒類、エーテル類、芳香族炭化水素類、ハロゲン系炭化水素類、アルコキシアルカン類およびアセトニトリルなどの溶媒が挙げられる。

【0315】かかる塩基の例としては、有機アミン類（例えばジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルフォリン、ピリジン、メタノールアミンやエタノールアミンなど）、Acid Captor H : 3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-オンやAcid Captor 9M : 9-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-オンなど金属アルコキシド類（例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムイソプロポキシドやカリウムt-ブロトキシドなど）や無機アルカリ金属塩（例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど）やアル*

134
*カリ金属アミド（例えばナトリウムアミドなど）などが挙げられ、これらは反応の起りやすさに従って適宜選択して用いられる。
【0316】この反応は通常-20°Cから反応に用いた溶媒の沸点の範囲で行なわれ、好ましくは20°C~150°Cで行なう。反応時間は通常0.5~30時間である。
【0317】このようにして得られた化合物のうち、式(XVIII)で表されるチアゾリジン環部に保護基を施した

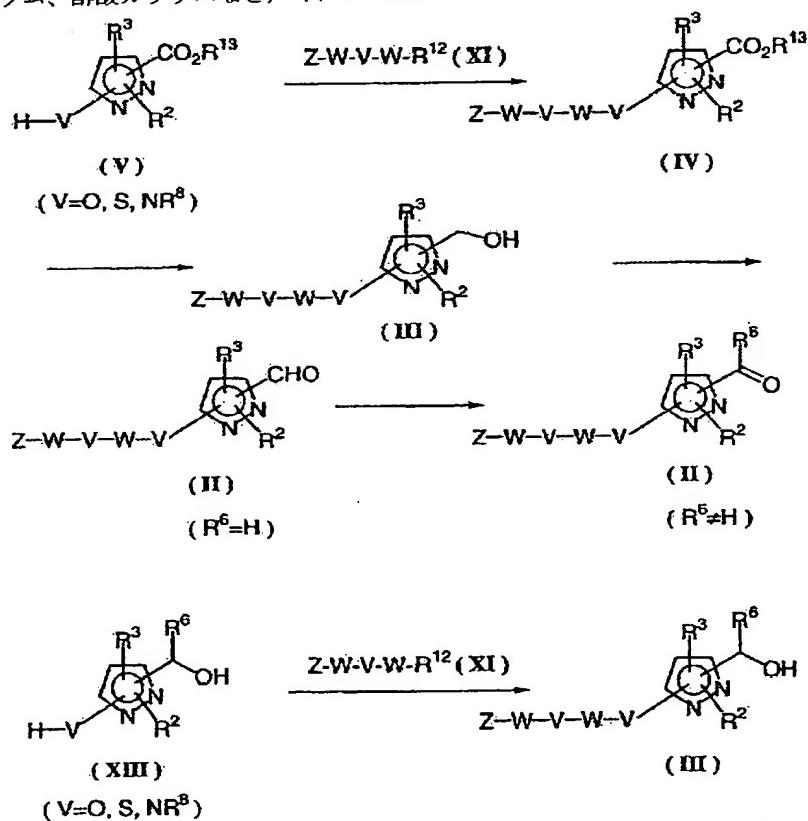
10 化合物は、T. W. Greene, P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (1991)に記載の方法に準じるか、あるいは製法5で述べた方法によりチアゾリジン環の3位のアミド基を脱保護することにより式(I)で示される化合物に導くことができる。

【0318】次に本発明化合物を合成する際の中間体の製造法について説明する。

【0319】製法7

【0320】

【化94】



【0321】〔式中、R²、R³、R⁶、R¹²、V、W、及びZは前記と同じ意味を表す。〕

【0322】R¹³はC₁-C₇アルキル基、又はメトキシ基やエトキシ基により置換を受けていてもよいベンジル基をあらわす。〕

【0323】式(II)で表される化合物中、R⁶が水素のものは、式(V)で表されるピラゾールカルボン酸エス

テルを出発原料位として合成することができる。すなわち、化合物(V)のピラゾールに直結した水酸基、チオール基又はアミノ基(VH, V=O, S, NR⁸)を、式(XI)で表される化合物と求核置換反応させることにより、式(IV)で表される化合物が合成される。化合物(IV)のカルボン酸エステル基を還元して、式(III)で表される化合物が合成される。化合物(III)は、そのヒドロ

キシメチル基を酸化することによって、式 (II) で表される化合物へ導くことができる。

【0324】式 (V) で表されるピラゾールカルボン酸エステル類のうち、VHが水酸基を表す化合物は、例えば、(R²=H、R³=H) : Chem. Pharm. Bull., vol. 31(4), P1228(1983)、(R²=H、R³=Ph) : Can. J. Chem., vol. 55(1), P145(1977)、(R²=1-Me、R³=H) : J. Heterocyclic Chem., vol. 30(4), P1097(1993)、日本特開昭63-185964号公報、Chem. Pharm. Bull., vol. 31(4), P1228(1983)、Chem. Ber., vol. 109(1), P253(1976)など、(R²=1-Me、R³=Me) : 独国公開特許公報2219484号、(R²=1-Me、R³=Cl) : 独国公開特許公報2219484号、(R²=1-Me、R³=Br) : Chem. Ber., vol. 109(1), P261(1976)、(R²=1-Ph、R³=H) : 独国公開特許公報2928136号、(R²=1-CH₂Ph、R³=H) : Chem. Ber., vol. 112(5), P1712(1979)、(R²=1-(2-Py)、R³=H) : Justus Liebigs Ann. Chem., vol. 757, P100(1972)、(R²=1-(2-benzthiazolyl)、R³=H) : J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, vol. (2), P297(1974)、(R²=1-(2-benzimidazolyl)、R³=H) : J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, vol. (2), P297(1974)に記載される方法に準じて合成することができる。又、(R²=2-Me、R³=H) で示される化合物は、Chem. Ber., vol. 107(4), P1318(1974)に記載される方法で得られるアセトキシ体を、(R²=2-Ph、R³=H) で示される化合物は、例えYakugaku Zasshi, vol. 83, P725(1963)に記載される方法で得られるアセトキシ体を、公知の方法により加水分解することにより得ることができる。

【0325】更に、(R²=2-Me、R³=Me) や (R²=2-Me、R³=Br) で示される化合物は、欧州公開特許公報394043号に記載される方法で得られるメトキシピラゾールカルボン酸アミド誘導体を適当な公知の方法を用いて、脱メチル化及び、アミド基の加水分解により対応するピラゾールカルボン酸を得て、これを公知の方法を用いてエステル化することによっても合成することができる。

【0326】式 (V) で表されるピラゾールカルボン酸エステル類のうち、VHがチオール基を表す化合物は、例えば、(V=S、R²=H、R³=H) : J. Org. Chem., vol. 28(12), P3433(1963)に記載されるピラゾールスルホン酸を出発原料として、公知の適当なハロゲン化剤、例えば五塩化リニン、塩化ホスホリルやクロロ硫酸を用いてピラゾールスルホニルハライドを合成し、これを適当な還元剤、例えば、亜鉛一塩酸、亜鉛アマルガム、塩化スズ、リチウムアルミニウムハイドライドやジボランなどを用いて還元して得ることができる。

【0327】式 (V) で表されるピラゾールカルボン酸エステル類のうち、VHがアミノ基を表す化合物は、例えば、(V=NH、R²=H、R³=H) : Khim.-Farm. Zh., vol. 20(8), P947(1986)、(V=NH、R²=1-Me、R³=H) : 独国公開特

許公報2838029号、日本特開昭59-65089号公報、J. Org. Chem., vol. 54(2), P428(1989)、Chem. Pharm. Bull., vol. 35(8), P3235(1987)、(V=NH、R²=1-Ph、R³=H) : 日本特開平4-20955号公報に記載される方法に準じて合成することができる。

【0328】式 (IV) で表される化合物を合成する工程は、通常、製法 6 で説明される反応条件と同様な方法で行われる。

【0329】更に、式 (IV) で表される化合物のうち、(-V-Z=NPh、R²=H、R³=H) で示される化合物は、Collect. Czech. Chem. Commun., vol. 57(3), P656(1992)に記載の方法に従っても合成できる。(-V-Z=SPh、R²=1-Ph、R³=H) で示される化合物は、Chem. Ber., vol. 112(4), P1193(1979)、(-V-Z=SPh、R²=2-Ph、R³=H) で示される化合物は、Chem. Ber., vol. 112(4), P1206(1979)、(-V-Z=SO₂Ph、R²=H、R³=Me) で示される化合物は、Bull. Soc. Chim. Fr., vol. 9-10, Pt. 2, P2746(1973)に記載の方法に従っても合成できる。

【0330】式 (III) で表される化合物を合成する工程は、公知の適当な還元剤（例えば、LAH : 水素化アルミニウムリチウム、SAH : 水素化アルミニウムナトリウム、水素化トリエトキシアルミニウムナトリウム、Red-Al : 水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、SBH : 水素化ホウ素ナトリウム、LBH : 水素化ホウ素リチウムなどの金属水素錯化合物、DIBAH : 水素化ジイソブチルアルミニウムハイドライドのような金属水素化物、CuBaCrO₂を触媒とした接触水添など）を用いて行われる。

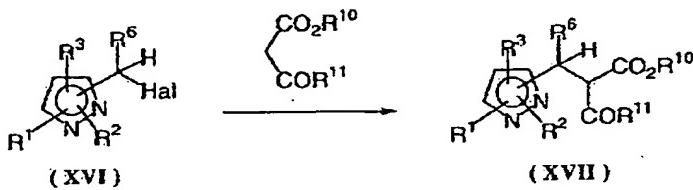
【0331】更に、式 (III) で表される化合物は、式 (XIII) [式中、R²、R³、R⁶、V は前記と同じ意味を表す。] で表されるヒドロキシメチルピラゾール誘導体を式 (XI) で表される化合物で求核置換することによっても得ることができる。式 (XIII) で表される化合物は、例えば、(R²=H, 1-CH₂Ph, 1-Ph, R³=H, R⁶=H, Me) : J. Heterocycl. Chem., vol. 16(3), P505(1979) や (R²=1-Me, R³=H, R⁶=H, Me) : Arabian J. Sci. Eng., vol. 1, 6(1), P3(1981)に記載される方法によつても合成することができる。この工程は、通常、製法 6 で説明される反応条件と同様な方法で行われる。

【0332】式 (II) で表される化合物を合成する工程は適当な酸化剤（例えば二酸化マンガン、PCC : ピリジニウムクロロクロメート、PDC : ピリジニウムジクロメート、DDQ : ジクロロジシアノベンゾキノン、クロラニル、Swern酸化 : オキザリルクロリド～ジメチルスルホキシド～第三級アミンや三酸化イオウピリジン錯体など）を用いて行われる。

【0333】さらに上記の方法により得られた式 (II) (R⁶=H) で表される化合物は、公知の方法により、そのホルミル基を適当なアルキル化剤によりアルキル化して、式 (II) (R⁶≠H) で表される化合物に導くことが

できる。

【0334】この工程はTetrahedron Letters, P955(1963) やChem. Ber. vol. 40, P479(1907)に記載されるようなジアンソメタンを用いる方法、Synth. Commun., vol. 14(8), P743(1984)に記載されるようなハロゲン化アル



【0336】〔式中、R¹、R²、R³、R⁶、R¹⁰、H₂Iは前記と同じ意味を表す。R¹¹は、OR¹⁰(R¹⁰は前記と同じ意味を表す。)又はメチル、エチル、n-プロピル、i-ブロピル等のC₁-C₃アルキルを表す。〕

【0337】式(VII)で表されるハロカルボン酸エストルは、式(XVI)で表されるハロメチルピラゾールに、公知の方法によりマロン酸エステルや低級アシル酢酸エ斯特ルを反応させて、式(XVII)で表される化合物を合成した後、これをハロゲン化することによって得ることができる。

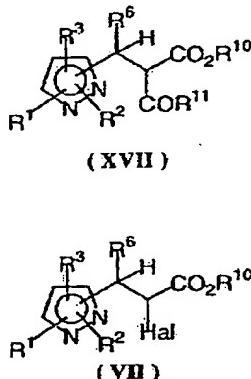
【0338】式(XVI)で表されるハロメチルピラゾールは、例えば、式(XIII)〔式中、R²、R³、R⁶、Vは前記と同じ意味を表す。〕で表されるヒドロキシメチルピラゾール誘導体を公知の方法、例えばSOCl₂、POCl₃、PCl₅、HCl、SnCl₄、HBr、PBr₃、Br₂、POBr₃、メシリクロリド、トリルクロリドなどを用いてハログン化することによっても得られる。

【0339】式(XVII)で表される化合物のうち、R¹¹がC₁-C₃アルキルを表す化合物は、例えばJ. Amer. Chem. Soc., vol. 64, P435(1942)に記載の方法に準じて、適当な塩基(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、ジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、金属ナトリウムや炭酸カリウムなど)

* キル用いる方法やJ. Org. Chem., vol. 30, P226(1965)に記載されるようなアルキルリチウムを用いる方法がある。

10335

[七九五]



ど) 存在下、式 (XVI) で表されるハロメチルピラゾールにアセト酢酸メチルやアセト酢酸エチルのような低級アシル酢酸エステルを反応させて得ることができる。

20 【0340】式(XVII)で表される化合物のうち、R¹¹がOR¹⁰を表す化合物は、例えばJ. Amer. Chem. Soc., v. 74, P831(1952)やOrg. Synth. Coll. vol. 3, P705(1955)に記載の方法に準じて、上記のような適当な塩基の存在下、式(XVI)で表されるハロメチルピラゾールにマロン酸ジエチルやマロン酸ジt-ブチルのようなマロン酸エステルを反応させて得ることができる。

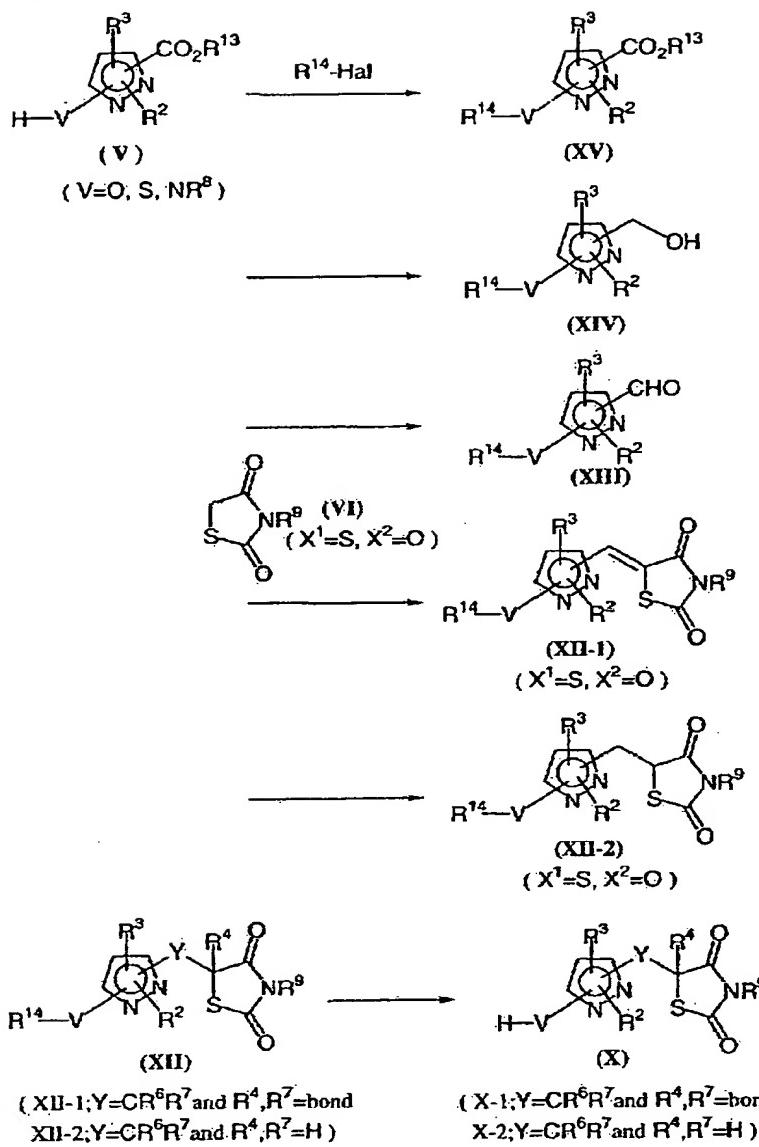
【0341】式(VII)で表される化合物を合成する工程は、例えばJ. Amer. Chem. Soc., vol. 71, P3107(1949)やTetrahedron Letters, vol. 28, P5505(1987)に記載の方法に準じて、適当な塩基(例えば水酸化カリウム、ナトリウムメトキシドや炭酸カリウムなど)存在下、適当なハロゲン化剤(例えば臭素やN-クロロコハク酸イミドなど)を用いて行なう。

【0342】さらに式(VII)で表される化合物は、Zur. Russ. Fiz-Chim., vol. 21, P851(1951)に記載の方法に準じて、式(XVI)で表されるハロメチルピラゾールに、銅触媒存在下、ジアゾ酢酸エステルを反応させることによっても得ることができる。

[0343]

{14.9.6}

139



【0344】〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{13} 、 Hal 及び V は前記と同じ意味を表す。 Y は CR^6R^7 (R^6 は水素を表し、 R^7 は R^4 と一緒に結合を表す。) を表し、 R^{14} はピラゾール環上の $\text{V}-\text{H}$ 置換基の保護基を表す。〕

【0345】式(X)で表される中間体は以下の方法によっても合成することができる。すなわち、一般式

(V)で表される化合物の $\text{V}-\text{H}$ を適當な保護基 R^{14} で保護し、化合物(XV)を得る。これを還元して化合物(XIV)を得て、これを更に酸化することにより化合物(XIII)を得る。この化合物(XIII)は、化合物(VI) ($\text{X}^1=\text{S}, \text{X}^2=\text{O}$ 、 R^9 は水素原子又はアミドの保護基を表し、例えばTr:トリチル基など)と縮合させて、化合物(XII-1)へ導くことができる。化合物(XII-1)は、そのオレフィン結合部を還元することにより化合物(XII-2)へ導くことができる。化合物(XII-1)又は化合物(XII-2)は、その $\text{V}-\text{H}$ の保護基 R^{14} を脱保護して、各々化合物(X-1)又は化合物(X-2)を得ることができる。

る。化合物(X-1)又は化合物(X-2)は、化合物(XI)との求核置換反応により、各々のピラゾール環上の $\text{V}-\text{H}$ 基へ-W-V-W-Z基を導入し、化合物(I-1)又は化合物(I-2)へ導くことができる。

【0346】式(XV)で表される化合物は、式(V)〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^{13} 、 V は前記と同じ意味を表す。〕で表されるピラゾールカルボン酸エステル誘導体の $\text{V}-\text{H}$ 基を適當な保護基 R^{14} で保護することによって得ることができます。かかる保護基としては、次工程以下の反応条件下で安定なものが好ましく、例えば C_1-C_2 アルコキシメチル基（例えばMOM:メトキシメチル、MEM:2-メトキシエトキシメチル、エトキシメチル、n-ブロポキシメチル、i-ブロポキシメチル、n-ブトキシメチル、iBM:イソブチルオキシメチル、BUM:t-ブトキシメチル、POM:ピバロイルオキシメチル及びSEM:トリメチルシリルエトキシメチル等が挙げられ、好ましくは C_1-C_2 アルコキシメチル基等が挙げられる）、置換チオメチル基（例え

MTM: メチルチオメチル等が挙げられる)、トリアルキルシリル基(例えばTMS: トリメチルシリル、TES: トリエチルシリル、TIPS: トリイソプロピルシリル、DEIP: S: ジエチルイソプロピルシリル、DMIPS: ジメチルイソプロピルシリル、DTBMS: ジー t-ブチルメチルシリル、IPDMS: インプロピルジメチルシリル、TBDMS: t-ブチルジメチルシリル、TUS: ナキシルジメチルシリル等が挙げられ、好ましくは t-ブチルジメチルシリル等が挙げられる)及びトリアルキルアリールシリル基(例えばDPMS: ジフェニルメチルシリル、TBDPS: t-ブチルジフェニルシリル、TBMPS: t-ブチルジメトキシフェニルシリル、TPS: トリフェニルシリル等が挙げられる)などが挙げられ、より好ましくは MOM: メトキシメチル基、MEM: メトキシエトキシメチル等のアルコキシアルキル基や、TBDMS: t-ブチルジメチルシリル基等の置換シリル基などが挙げられ、特にメトキシメチル基が好ましい。

【0347】これらの反応は、例えば T. W. Greene, P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (1991)に記載の方法に準じて行われるが、R¹⁴がメトキシメチル基の場合、例えばメトキシメチルクロライドを用い、ジイソプロピルエチルアミン存在下、室温で行うことができる。

【0348】このようにして得られた化合物(XV)は、製法7において記載された化合物(IV)から化合物(II)を製造する工程と同様な方法で、エステル基を還元して化合物(XIV)を得て、これを更に酸化して化合物(XIII)へ導くことができる。

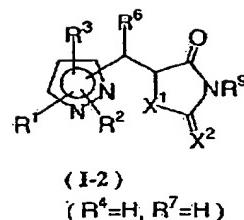
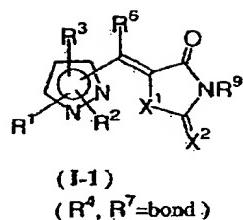
【0349】式(XII-1)で表される化合物を合成する工程は、化合物(XIII)と式(VI)〔式中、X¹はS、X²はOを表し、R⁹は水素原子又はアミドの保護基(例えば、Tr: トリチル等)を表す。〕で表されるチアゾリジン誘導体を適当な条件下で脱水縮合するもので、製法1で説明される反応条件と同様な方法で行うことができる。

【0350】このようにして得られた化合物(XII-1)は、適当な還元条件下でオレフィン結合部を還元することによって化合物(XII-2)へ導くことができる。かかる方法としては、化合物(I)の部分構造の相互変換の項で詳しく述べる。

【0351】化合物(XII)は、V-H基の保護基R¹⁴を脱保護することにより、化合物(X)へ導くことができる。かかる反応は、例えば T. W. Greene, P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (1991)に記載の方法に準じて行われるが、R¹⁴が MOM: メトキシメチル基や MEM: メトキシエトキシメチル等のアルコキシアルキル基の場合、メタノールやエタノール、テトラヒドロフラン中、塩酸や硫酸等の無機酸やトリフルオロ酢酸等の有機酸を用いて、室温から用いた溶媒の沸点の範囲で行うか、塩化メチレン中、臭化亜鉛や臭化ジメチルボラン、臭化ジイソプロピルチオボラン、臭化ジフェニルボ

ラン、などを用いて、室温から-78°Cの範囲で行うことができる。又、R¹⁴が TBDMS: t-ブチルジメチルシリル等の置換シリル基の場合、テトラヒドロフランやジオキサン、ブセトニトリル中、テトラブチルアンモニウムフルオライドや堿化カリウム、ピリジン/堿化水素錯体、トリフルオルボラン/エーテル錯体などを用いて、-78°Cから用いた溶媒の沸点の範囲で行うことができる。

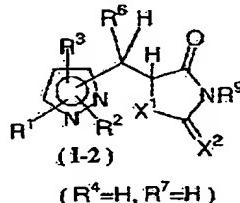
- 【0352】式(X)で表される化合物において、ピラノール環上のV-H基に求核置換反応により置換基導入をする際には、チアゾリジン環部の酸性水素原子を適當な保護基で保護しておくことが好ましい。かかる場合、化合物(XIII)から化合物(XII-1)を得る工程において、原料としてR⁹の水素が適當な置換基(例えばTr: トリチルなど)で保護されている化合物(VI)を用いることができる。又化合物(XII-1)、化合物(XII-2)及び化合物(X)において、そのチアゾリジン環部の置換基R⁹が水素原子を表す場合、その酸性水素を適當な保護基を用いて保護する事も出来る。かかる場合の保護基としては、製法6で記載されるV-H基の求核置換反応において安定なものが好ましく、例えばC₁-C₄アルコキシメチル基(例えばMOM: メトキシメチルなど)、置換シリル基(例えばTBDMS: t-ブチルジメチルシリルなど)、アリールメチル基(例えばTr: トリチル、DMTr: ジ(4-メトキシフェニル)フェニルメチル、DAM: ジ(4-メトキシフェニル)メチルなど)、アリールオキシカルボニル基(例えば、Z: ベンジルオキシカルボニルなど)、C₁-C₄アルコキシカルボニル基(例えばBOC: t-ブトキシカルボニルなど)が挙げられ、好ましくはトリチルやベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。
- 【0353】これらの保護基は例えば T. W. Greene, P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (1991)に記載の方法に準じて、導入、脱保護することができる。例えば、MOM: メトキシメチル(導入; メトキシメチルクロライド、脱保護; 塩酸やトリフルオロ酢酸)、TBDMS: t-ブチルジメチルシリル(導入; t-ブチルジメチルシリルクロライド、脱保護; テトラブチルアンモニウムフルオライド)、Tr: トリチル(導入; トリチルクロライド、トリエチルアミン、脱保護; 塩酸やトリフルオロ酢酸)、Z: ベンジルオキシカルボニル(導入; ベンジルオキシカルボニルクロライド、脱保護; パラジウム炭素触媒存在下接触水添)、BOC: t-ブトキシカルボニル(導入; t-ブトキシカルボニルアンヒドリド、脱保護; パラジウム炭素触媒存在下接触水添)のような反応条件で行うことができる。
- 【0354】次にこのようにして得られた、式(I)で表される化合物において、その部分構造の相互変換の方法について述べる。
- 【0355】
- 【化97】



【0356】 [式中、R¹、R²、R³、R⁶、R⁹、X¹及びX²は前記と同じ意味を表す。]

【0357】 上記の方法により得られた式(I-1) (R⁴とR⁷が一緒にになって結合を形成)で表される化合物は、適当な還元法、例えば適当な触媒の存在下で接触水添するか、適当な金属水素錯化合物を用いるか、低級アルコール、例えばメタノール中でマグネシウムやナトリウムアマルガムによりピラゾール環とチアソリジン環又はオキサソリジン環を連結する二重結合を還元して、式(I-2) (R⁴, R⁷=H)で表される化合物に導くことができる。

【0358】 この反応は、接触水添の場合は通常、アルコール類、セロソルブ類、非プロトン性極性有機溶媒類、エーテル類、アルコキシアルカン類、低級脂肪族酸エステル類や低級脂肪酸中で行うが、好ましくはメタノール、エタノール、メトキシエタノール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチルや酢酸を單一で用いるか、これらの混合溶媒で用いる。かかる触媒としてはパラジウム黒、パラジウム炭素や酸化白金などが用いられる。この*



【0362】 [式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁹、X¹及びX²は前記と同じ意味を表す。]

【0363】 式(I-2) (R⁴, R⁷=H)で表される化合物は公知の方法により、チアソリジン環又はオキサソリジン環の5位の水素を適当なアルキル化剤(例えばヨウ化メチルやヨウ化エチルのようなハロゲン化アルキル類、硫酸ジメチルや硫酸ジエチルのような硫酸アルキル類、メチルトリシレートやメチルメシレートのような脂肪族あるいは芳香族スルホン酸エステル類など)を用いてアルキル化して、式(I-2) (R⁴≠H, R⁷=H)で表される化合物に導くことができる。

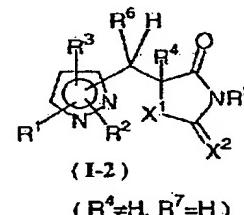
【0364】 この反応は通常適当な有機溶媒中において塩基の存在下に行なわれる。かかる溶媒としては、非プロ

*反応は通常、常温、常圧でも進行するが、反応の進行の容易さに従つて適宜加温、加压をすることが望ましい。

- 10 【0359】 金属水素錯化合物により還元を行う場合、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素テトラメチルアンモニウムや水素化ホウ素亜鉛が用い、非プロトン性極性有機溶媒類において0℃～150℃、好ましくは0℃～30℃で行う。又この還元反応の際に、ジメチルグリオキシム、2,2'-ビピリジルや1,10-フェナンスロリンなどのリガンド共存下、CoCl₂、CoCl₃やCo(OAc)₂などのCo試薬を添加することにより、好ましくない副反応を抑制することもできる(WO 93/13095参照)。
- 20 【0360】 アマルガムにより還元を行う場合、アルコール類、好ましくはメタノールやエタノール中において、-20℃から用いた溶媒の沸点の範囲で、好ましくは0℃から50℃の範囲で行なうことができる。更にJ. Org. Chem., vol. 40, p127(1975)に記載される、マグネシウム/メタノールによる還元法も用いることができる。

【0361】

【化98】



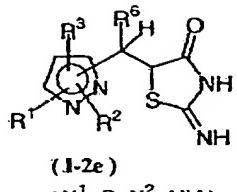
ロトン性極性有機溶媒類、エーテル類やアルコキシアルカン類が挙げられ、テトラヒドロフランやジメトキシエタンが好ましい。塩基の例としてはアルカリ金属アミド類(例えばLDA:リチウムジイソプロピルアミドやカリウムアミドなど)や脂肪族又は芳香族リチウム化合物類(例えばn-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムやフェニルリチウムなど)などが挙げられ、これらは反応の起りやすさに従つて適宜選択して用いられる。

【0365】 この反応は通常-20℃～100℃の範囲で行なわれ、好ましくは-10℃～30℃で行なう。反応時間は通常0.1～10時間である。

【0366】

【化99】

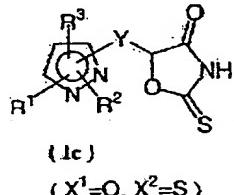
145



【0367】 [式中、R¹、R²、R³及びR⁶は前記と同じ意味を表す。]

【0368】 式(I-2e) ($X^1=S, X^2=NH$) で表される化合物は公知の方法により、チアゾリジン環2位のイミノ基を加水分解して、式(I-2a) ($X^1=S, X^2=O$) で表される化合物に導くことができる。

【0369】 この反応は通常適当な有機溶媒中において水および酸の存在下に行なわれる。かかる溶媒としては通常、アルコール類、セロソルブ類、非プロトン性極性有機溶媒類、エーテル類やアルコキシアルカン類などの溶媒が挙げられ、好ましくはメタノール、エタノール、*



【0372】 [式中、R¹、R²、R³及びYは前記と同じ意味を表す。]

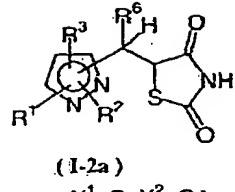
【0373】 式(Ic) ($X^1=O, X^2=S$) で表される化合物は公知の方法により、チアゾリジン環2位のチオ基を酸化的条件下で、式(Id) ($X^1=O, X^2=O$) で表される化合物に導くことができる。

【0374】 この反応は適当な酸化剤（例えば過酸化水素、過酢酸、過安息香酸、メタクロル過安息香酸、モノ過マレイン酸、モノ過フタル酸などの有機過酸化物、水銀イオン、臭素、塩素、メタ過ヨウ素酸など）を用い、通常水や非プロトン性極性有機溶媒（例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセタミド、テトラメチルウレア、スルホラン、N,N-ジメチルイミダゾリジノンなど）、エーテル類（例えばテトラヒドロフランやジオキサンなど）、アルコキシアルカン類（例えばジメトキシエタン、ジエトキシエタンなど）などの溶媒中で行なわれる。これらは反応の起こりやすさに従って適宜選択し、单一かあるいは組合せて用いられる。

【0375】 この反応は通常0℃から反応に用いた溶媒の沸点の範囲で行なわれ、好ましくは20℃～100℃で行なう。反応時間は通常0.5～30時間である。

【0376】 以上述べた化合物(II)、(III)、(I-V)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)および(XVII)は新規化合物であり、式(I)で示される化合物を製造する際の中間体として有用である。

146

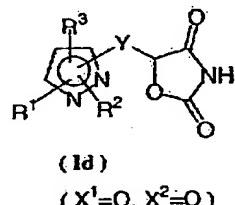


*メトキシエタノール、スルホラン、ジオキサンやジメトキシエタンを用いる。かかる酸の例としては、無機酸（例えば塩酸、硫酸や臭化水素酸など）などが挙げられ、これらは反応の起こりやすさに従って適宜選択して用いられる。

【0370】 この反応は通常50℃から反応に用いた溶媒の沸点の範囲で行なわれ、好ましくは80℃～150℃で行なう。反応時間は通常0.5～30時間である。

【0371】

【化100】



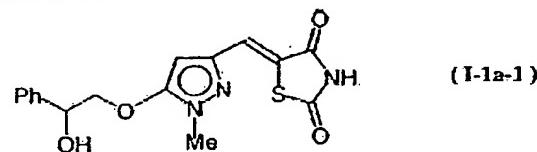
【0377】

【実施例】以下に、本発明の化合物の合成例、薬理試験例及び製剤例を記述した。なお本発明はこれらによって限定されるものではない。

【0378】 実施例1

5-(5-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)-1-メチル-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン（化合物(I-1a-1)）の合成
【0379】

【化101】

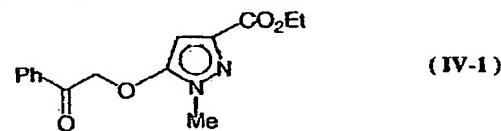


【0380】 工程1

40 1-メチル-5-フェナシルオキシー-3-ピラゾールカルボン酸エチル（化合物(IV-1)）

【0381】

【化102】



【0382】 5-ヒドロキシ-1-メチル-3-ピラゾールカルボン酸エチル（化合物(V-1)）（日本特開昭63-185964号公報に記載の方法により合成した。） 171

mg (1.00 mmol) とフェナシルクロリド (TC I) 170 mg (1.10 mmol) をモレキュラーシップス脱水ジメチルホルムアミド 4 ml に溶解した。この溶液に無水炭酸カリウムを 144 mg 加え、室温下で終夜搅拌した。この反応液に饱和食塩水 5 ml を加え、クロロホルム 4.5 ml で抽出した。有機層を饱和食塩水で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/ヘキサン 2:1) に供し、無色粉末の目的物質 (化合物 IV-1) を 285 mg (9.8. 6%) 得た。

【0383】 MS(FAB) m/e: 289(M+H)⁺

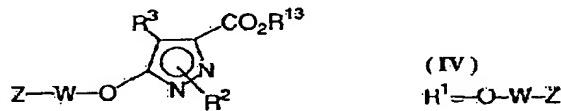
60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.35(3H, t), 3.79(3H, s), 4.33(2H, q), 5.31(2H, s), 5.98(1H, s), 7.40-7.65(3H, m), 7.8-8.0(2H, m)

【0384】 同様の方法により化合物 (V-1) 又は 1-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-3-ピラゾールカルボン酸エチル (化合物 (V-2))、5-ヒドロキシ-1-フェニル-3-ピラゾールカルボン酸エチル (化合物 (V-3)) を出発原料として、化合物 (IV-2) ~ (IV-13) を合成した。(表中の R²、R³、R¹³、W 及び Z は化合物 (I-V) の置換基に対応する。)

【0385】

【化103】

10



【0386】

【表44】

出発原料	化合物番号	R ²	R ³	R ¹³	Z-W
V-1	IV-2	1-Me	H	Et	PhCH ₂ CH ₂
V-2	IV-3	1- <i>t</i> -Bu	H	Et	PhCOCH ₂
V-3	IV-4	1-Ph	H	Et	PhCOCH ₂
V-1	IV-5	1-Me	H	Et	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-COCH ₂
V-2	IV-6	1- <i>t</i> -Bu	H	Et	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-COCH ₂
V-3	IV-7	1-Ph	H	Et	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-COCH ₂
V-1	IV-8	1-Me	H	Et	3-Me-2-benzo[b]thiophenyl-COCH ₂
V-1	IV-9	1-Me	H	Et	2-benzo[b]furanyl-COCH ₂
V-1	IV-10	1-Me	H	Et	5-Me-1-Ph-4-pyrazolyl-COCH ₂
V-1	IV-11	1-Me	H	Et	3-Br-1-Me-2-indolyl-COCH ₂
V-1	IV-12	1-Me	H	Et	3-indolyl-CH ₂ CH ₂
V-1	IV-13	1-Me	H	Et	3-Ph-5-isoxazolyl-COCH ₂

化合物番号	性状	融点(°C)	MS(m/e)
IV-2	無色粉末		274(M) ⁺ EI
IV-3	褐色粉末		331(M+H) ⁺ FAB
IV-4	褐色油状物質		351(M+H) ⁺ FAB
IV-5	淡黄色粉末	181.8-183.2	370(M+H) ⁺ FAB
IV-6	淡褐色粉末		411(M) ⁺ EI
IV-7	淡褐色粉末		431(M) ⁺ EI
IV-8	淡褐色粉末		358(M) ⁺ EI
IV-9	淡黄色粉末		328(M) ⁺ EI
IV-10	無色粉末		368(M) ⁺ EI
IV-11	無色結晶		419(M) ⁺ EI
IV-12	紫色粉末		313(M) ⁺ EI
IV-13	淡褐色粉末		356(M+H) ⁺ FAB

【0387】 化合物 (IV-2)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.35(3H, t), 3.07(2H, t), 3.66(3H, s), 4.29(2H, t), 4.3(2H, q), 6.07(1H, s), 7.25(5H, s)

化合物 (IV-3)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.34(3H, t), 1.68(9H, s), 4.30(2H, q), 5.32(2H, s), 6.02(1H, s), 7.3-7.6(3H, m), 7.8-8.0(2H, m)

50

化合物(IV-4)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t), 4.35 (2H, q), 5.38 (2H, s), 6.12 (1H, s), 7.3-7.6 (6H, m), 7.7-7.9 (4H, m)

化合物(IV-5)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t), 2.73 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.35 (2H, q), 5.36 (2H, s), 6.06 (1H, s), 7.3-7.5 (3H, m), 7.8-8.1 (2H, m)

化合物(IV-6)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t), 1.70 (9H, s), 2.72 (3H, s), 4.32 (2H, q), 5.33 (2H, s), 6.07 (1H, s), 7.4-8.1 (5H, m)

化合物(IV-7)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t), 2.72 (3H, s), 4.37 (2H, q), 5.42 (2H, s), 6.18 (1H, s), 7.3-8.1 (10H, m)

化合物(IV-8)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t), 2.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.35 (2H, q), 5.18 (2H, s), 6.07 (1H, s), 7.42-7.55 (2H, m), 7.78-7.98 (2H, m)

化合物(IV-9)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t), 3.88 (3H, s), 4.39 (2H, q), 5.38 (2H, s), 6.12 (1H, s), 7.32-7.88 (5H, m)

化合物(IV-10)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t), 2.61 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.36 (2H, q), 5.11 (2H, s), 6.07 (1H, s), 7.50 (5H, s), 8.09 (1H, s)

化合物(IV-11)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t), 3.84 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.37 (2H, q), 5.51 (2H, s), 6.07 (1H, s), 7.11-7.77 (4H, m)

化合物(IV-12)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t), 3.26 (2H, t), 3.66 (3H, s), 4.31 (2H, t), 4.37 (2H, q), 6.03 (1H, s), 7.05-8.1 (6H, m)

化合物(IV-13)

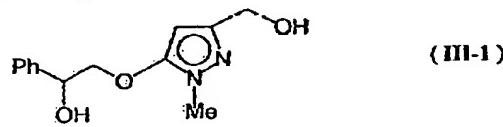
60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t), 3.87 (3H, s), 4.37 (2H, q), 5.35 (2H, s), 6.07 (1H, s), 7.35-7.92 (6H, m)

【0388】工程2

3-ヒドロキシメチル-5-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)-1-メチルピラゾール(化合物(III-1))

【0389】

【化104】



【0390】水素化アルミニウムリチウム 8.97 mg

(23.6 mmol) のモレキュラーシーブ脱水テトラヒドロフラン 5.0 ml 懸濁液を、窒素雰囲気下 0°C に冷却し、そこへ化合物(IV-1) 4.53 g (15.7 mmol) のモレキュラーシーブ脱水テトラヒドロフラン (1.00 ml) 溶液を徐々に滴下した。滴下後、冰浴をはずし、室温で 5.5 時間攪拌した。この反応液に含水硫酸マグネシウムを加えて反応を停止後、無機塩をセライト通過により除去し、テトラヒドロフランでよく洗浄した。濾液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 6%メタノール-クロロホルム)に供し、淡黄色固体の目的物質(化合物(III-1))を 4.44 g (定量的) 得た。

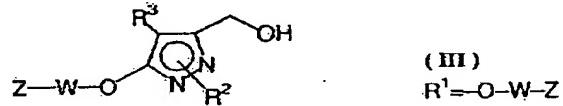
【0391】MS(EI) m/e: 248(M⁺)

60 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.2-4.2 (2H, br), 3.44 (3H, s), 4.06 (2H, d), 4.41 (2H, s), 5.02 (1H, t), 5.44 (1H, s), 7.30 (5H, s)

【0392】同様の方法により化合物(IV-2)～(IV-13)を出発原料として、化合物(III-2)～(III-13)を合成した。(表中のR²、R³、W及びZは化合物(III)の置換基に対応する。)

【0393】

【化105】



【0394】

【表45】

出発原料	化合物番号	R ²	R ³	Z-W
IV-2	III-2	1-Me	H	PhCH ₂ CH ₂
IV-3	III-3	1-t-Bu	H	PhCH(OH)CH ₂
IV-4	III-4	1-Ph	H	PhCH(OH)CH ₂
IV-5	III-5	1-Me	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-CH(OH)CH ₂
IV-6	III-6	1-t-Bu	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-CH(OH)CH ₂
IV-7	III-7	1-Ph	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-CH(OH)CH ₂
IV-8	III-8	1-Me	H	3-Me-2-benzo[b]thiophenyl-CH(OH)CH ₂

151				152
IV-9	III-9	1-Me	H	2-benzo[b]furanyl-CH(OH)CH ₂
IV-10	III-10	1-Me	H	5-Me-1-Ph-4-pyrazolyl-CH(OH)CH ₂
IV-11	III-11	1-Me	H	3-Br-1-Me-2-indolyl-CH(OH)CH ₂
IV-12	III-12	1-Me	H	3-indolyl-CH ₂ CH ₂
IV-13	III-13	1-Me	H	3-Ph-5-isoxazolyl-CH(OH)CH ₂

化合物番号	性状	MS(m/e)
III-2	無色粉末	232(M) ⁺ EI
III-3	褐色油状物質	290(M) ⁺ EI
III-4	淡黄色粉末	310(M) ⁺ EI
III-5	褐色油状物質	329(M) ⁺ EI
III-6	赤色アモルファス	371(M) ⁺ EI
III-7	褐色アモルファス	391(M) ⁺ EI
III-8	淡褐色粉末	318(M) ⁺ EI
III-9	赤褐色アモルファス	288(M) ⁺ EI
III-10	淡黄色アモルファス	329(M+H) ⁺ FAB
III-11	橙色アモルファス	380(M+H) ⁺ FAB
III-12	褐色アモルファス	271(M) ⁺ EI
III-13	赤褐色アモルファス	315(M) ⁺ EI

【0395】化合物(III-2)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.0(1H, br s), 3.03(2H, t), 3.48(3H, s), 4.16(2H, t), 4.48(2H, br s), 5.46(1H, s), 7.16(5H, s)

化合物(III-3)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.46(9H, s), 2.9(2H, br), 4.08(2H, d), 4.43(2H, s), 5.04(1H, t), 5.50(1H, s), 7.31(5H, s)

化合物(III-4)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.2(2H, br), 4.19(2H, d), 4.60(2H, s), 5.1(1H, t), 5.66(1H, s), 7.2-7.5(10H, m)

化合物(III-5)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.42(3H, s), 2.6(2H, br s), 3.57(3H, s), 4.26(2H, m), 4.49(2H, s), 5.0(1H, m), 5.54(1H, s), 7.3-8.1(5H, m)

化合物(III-6)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.48(9H, s), 2.40(3H, s), 2.4(2H, br s), 4.28(2H, d), 4.51(2H, s), 5.03(1H, t), 5.57(1H, s), 7.2-8.0(5H, m)

化合物(III-7)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.25(3H, s), 4.33(2H, d), 4.55(2H, s), 4.98(1H, t), 5.70(1H, s), 7.2-8.0(10H, m)

化合物(III-8)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.42(3H, s), 3.3(2H, br), 3.59(3H, s), 4.26(2H, d), 4.46(2H, s), 5.53(1H, t), 5.58(1H, s), 7.35-7.92(4H, m)

化合物(III-9)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.53(3H, s), 4.4(2H, s), 4.4(2H, br), 4.43(2H, d), 5.22(1H, t), 5.68(1H, s), 6.79(1H, s), 7.12-7.57(4H, m)

化合物(III-10)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.31(3H, s), 3.55(3H, s), 3.7(2H, br), 4.19(2H, d), 4.48(2H, s), 5.05(1H, m), 5.55(1H, s), 7.40(5H, s), 7.59(1H, s)

化合物(III-11)

30 60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.96(3H, s), 3.50(2H, s), 3.88(3H, s), 4.35(2H, d), 4.46(2H, s), 5.53(1H, s), 5.6(1H, m), 7.00-7.57(4H, m)

化合物(III-12)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.53(1H, s), 3.22(2H, t), 3.53(3H, s), 4.27(2H, t), 4.51(2H, s), 5.49(1H, s), 7.05-8.29(6H, m)

化合物(III-13)

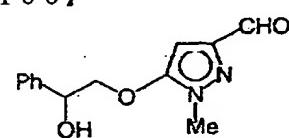
60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.49(3H, s), 3.6(2H, br), 4.32(2H, d), 4.49(2H, s), 5.23(1H, t), 5.56(1H, s), 6.62(1H, s), 7.25-7.86(5H, m)

【0396】工程3

5-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)-1-メチルピラゾール-3-カルバルデヒド(化合物(II-1))

【0397】

【化106】



153

【0398】 [二酸化マンガン酸化による化合物 (II) の合成] 化合物 (III-1) 2.72 g (1.1.0 mmol) をクロロホルム 108 ml およびメタノール 2 ml に溶解した。この溶液に活性二酸化マンガン 5.23 g を加え、室温下で 8 時間攪拌した。酸化剤残渣をセライト濾過により濾別した後に、得られた濾液の溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液：酢酸エチル-ヘキサン 5:2) に供し、無色油状の目的物質 (化合物 (II-1)) を 1.53 g (56.6%) 得た。

【0399】 MS(EI) m/e: 246(M)⁺
60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.80(1H, br s), 3.69(3H, s), 4.13(2H, d), 5.07(1H, t), 5.95(1H, s), 7.34(5H, s), 9.62(1H, s)

154

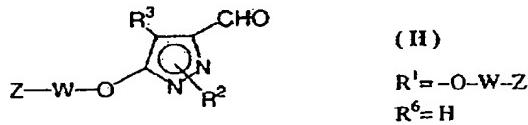
【0400】 同様の方法により化合物 (III-2) ~ (III-5) を出発原料として、化合物 (II-2) ~ (II-6) を合成した。なお化合物 (II-3) および (II-4) については、出発原料 (III-3) の反応により同時に生成した。

(表中の R²、R³、W 及び Z は化合物 (II) の置換基に対応する。)

【0401】

【化107】

10



【0402】

【表46】

出発原料	化合物番号	R ²	R ³	Z-W
III-2	II-2	1-Me	H	PhCH ₂ CH ₂
III-3	II-3	1-t-Bu	H	PhCH(OH)CH ₂
III-3	II-4	1-t-Bu	H	PhCOCH ₂
III-4	II-5	1-Ph	H	PhCH(OH)CH ₂
III-5	II-6	1-Me	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-CH(OH)CH ₂

化合物番号	性状	融点(℃)	MS(m/e)
II-2	無色油状物質	230(M) ⁺ EI	
II-3	淡黄色油状物質	288(M) ⁺ EI	
II-4	無色針状結晶	244(M) ⁺ EI	
II-5	黄色油状物質	308(M) ⁺ EI	
II-6	褐色油状物質	327(M) ⁺ EI	

【0403】 化合物 (II-2)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.08(2H, t), 3.67(3H, s), 4.25(2H, t), 5.95(1H, s), 7.21(5H, s), 9.67(1H, s)

化合物 (II-3)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.56(9H, s), 2.69(1H, br), 4.16(2H, d), 5.10(1H, t), 6.01(1H, s), 7.32(5H, s), 9.65(1H, s)

化合物 (II-4)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.84(3H, s), 5.34(2H, s), 5.96(1H, s), 7.47-7.9(5H, m), 9.70(1H, s)

化合物 (II-5)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.63(1H, br), 4.19(2H, d), 5.05(1H, t), 6.11(1H, s), 7.2-7.6(10H, m), 9.77(1H, s)

化合物 (II-6)

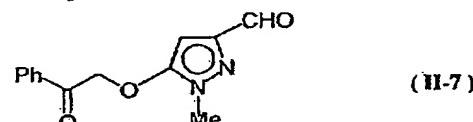
60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.36(3H, s), 3.6(1H, br s), 3.65(3H, s), 4.3(2H, m), 5.02(1H, t), 6.01(1H, s), 7.2-8.0(5H, m), 9.63(1H, s)

【0404】 1-メチル-5-フェナシルオキシピラゾ

ール-3-カルバルデヒド (化合物 (II-7))

【0405】

【化108】



【0406】 [Swern 酸化による化合物 (II) の合

40 成] 塩化オキサリル 175 μl (2.01 mmol) のモレキュラーシーブ脱水ジクロロメタン 2.5 ml 溶液を窒素雰囲気下、-78 ℃に冷却し、そこへモレキュラーシーブ脱水ジメチルスルホキシド 353 mg (4.98 mmol) のモレキュラーシーブ脱水ジクロロメタン 1.5 ml 溶液を滴下後、-78 ℃にて 30 分間攪拌した。この溶液に化合物 (III-1) 124 mg (0.500 mmol) のモレキュラーシーブ脱水ジクロロメタン 3.0 ml 溶液を徐々に滴下した後に、-78 ℃にて 1 時間攪拌した。この反応液にモレキュラーシーブ脱水トリエチルアミン 1.4 ml を滴下した後

155

に、室温まで昇温し、水5mLを加えてクロロホルム45mLで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、乾燥剤を濾別後、得られた濾液の溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル-ヘキサン1:1)に供し、無色針状晶の目的物質(化合物(II-7))を101mg(82.4%)得た。

【0407】mp 140-141°C

MS(EI) m/e: 244(M⁺)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.84(3H, s), 5.34(2H, s), 5.96(1H, s), 7.4-7.9(5H, m), 9.70(1H, s)

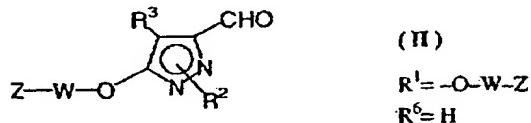
【0408】同様の方法により化合物(III-5)~(III-

156

-11)を出発原料として、化合物(II-8)~(II-14)を合成した。(表中のR²、R³、W及びZは化合物(II)の置換基に対応する。)

【0409】

【化109】



10 【0410】

【表47】

出発原料	化合物番号	R ²	R ³	Z-W
III-5	II-8	1-Me	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-COCH ₂
III-6	II-9	1-t-Bu	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-COCH ₂
III-7	II-10	1-Ph	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-COCH ₂
III-8	II-11	1-Me	H	3-Me-2-benzo[b]thiophenyl-COCH ₂
III-9	II-12	1-Me	H	2-benzo[b]furanyl-COCH ₂
III-10	II-13	1-Me	H	5-Me-1-Ph-4-pyrazolyl-COCH ₂
III-11	II-14	1-Me	H	3-Br-1-Me-2-indolyl-COCH ₂

化合物番号	性状	融点(°C)	MS(m/e)
II-8	淡黄色粉末		325(M ⁺) EI
II-9	淡褐色粉末	158-160	367(M ⁺) EI
II-10	淡褐色粉末	125-128	387(M ⁺) EI
II-11	淡黄色粉末		314(M ⁺) EI
II-12	橙色粉末		284(M ⁺) EI
II-13	無色粉末		324(M ⁺) EI
II-14	淡褐色粉末		375(M ⁺) EI

【0411】化合物(II-8)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.69(3H, s), 3.86(3H, s), 5.37(2H, s), 5.99(1H, s), 7.39-7.53(3H, m), 7.90-8.09(2H, m), 9.73(1H, s)

化合物(II-9)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.74(9H, s), 2.72(3H, s), 5.40(2H, s), 6.09(1H, s), 7.4-7.6(3H, m), 7.9-8.1(2H, m), 9.77(1H, s)

化合物(II-10)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.67(3H, s), 5.43(2H, s), 6.13(1H, s), 7.3-8.1(10H, m), 9.86(1H, s)

化合物(II-11)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.79(3H, s), 3.90(3H, s), 5.18(2H, s), 6.02(1H, s), 7.42-8.10(4H, m), 9.72(1H, s)

化合物(II-12)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.89(3H, s), 5.38(2H, s),

6.06(1H, s), 7.28-7.84(5H, m), 9.78(1H, s)

化合物(II-13)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.59(3H, s), 3.89(3H, s), 5.12(2H, s), 6.01(1H, s), 7.50(5H, s), 8.07(1H, s), 9.79(1H, s)

化合物(II-14)

40 60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.87(3H, s), 4.00(3H, s), 5.53(2H, s), 6.03(1H, s), 7.40-7.76(4H, m), 9.75(1H, s)

【0412】[PCC酸化による化合物(II)の合成]

クロロクロム酸ピリジニウム1.041g(4.828mmol)、酢酸ナトリウム401mg(4.89mmol)、粉碎したモレキュラーシーブス4AO.50g及びセライト1.01gをモレキュラーシーブス脱水ジクロロメタン30ml懸濁液に、化合物(III-1)210mg(0.846mmol)のモレキュラーシーブス脱水ジクロロメタン10ml溶液を0°Cで滴下し、0°C

で90分、次いで室温で140分攪拌した。無機塩を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:4%メタノール-クロロホルム)に供し、無色針状晶の目的物質(化合物(II-7))を86mg(41.5%)得た。

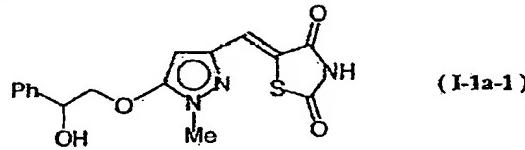
【0413】〔三酸化硫黄ピリジン錯塩酸化による化合物(II)の合成〕化合物(III-1)80mg(0.32mmol)のモレキュラーシーブス脱水ジメチルスルホキシド4ml溶液に三酸化硫黄ピリジン錯塩304mg(1.91mmol)及びトリエチルアミン196mg(1.94mmol)のモレキュラーシーブス脱水ジメチルスルホキシド4ml溶液を滴下し、室温で4時間攪拌した。冰水を加えて酢酸エチル抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を遠別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(展開液:酢酸エチル-ヘキサン1:1)に供し、無色油状の目的物質(化合物(II-1))を39mg(48.9%)、及び無色針状晶の化合物(II-7)を3mg(4.0%)得た。

【0414】工程4

5-(5-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)-1-メチル-3-ピラゾリル)メチリデン)チアソリジン-2,4-ジオン(化合物(I-1a-1))

【0415】

【化110】



【0416】化合物(II-1)1.53g(6.21mmol)及びチアソリジンジオン974mgをトルエン60mlに懸濁させた。この溶液に冰酢酸108μl、次いでピペリジン122μlを加え、130℃で140分

間攪拌した。原料の消失を薄層クロマトグラフィーで確認後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をテトラヒドロフラン-クロロホルムに溶解した。飽和食塩水を用いてこの溶液を洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。乾燥剤を遠別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:テトラヒドロフラン-ヘキサン1:2)、次いで分取用薄層クロマトグラフィー(展開液:テトラヒドロフラン-ヘキサン1:2)に供し、無色粉末の目的物質(化合物(I-1a-1))を211g(98.3%)得た。

【0417】mp 172.8-174.3℃

MS(EI) m/e 345(M)⁺

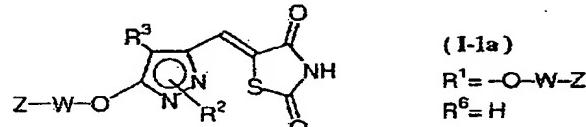
500 MHz ¹H-NMR(d⁶-acetone) δ: 3.70(3H, s), 4.21(1H, dd, ²J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz), 4.27(1H, dd, ²J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 3.9 Hz), 4.94(1H, d, ²J_{HH} = 4 Hz), 5.15(1H, ddd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 3.9 Hz, ³J_{HH} = 4 Hz), 5.77(1H, s), 7.30(1H, t, ³J_{HH} = 7.3 Hz), 7.38(2H, dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz), 7.

20 51(1H, s), 7.52(2H, d, ³J_{HH} = 7.6 Hz), 12.3(1H, s)

【0418】同様の方法により化合物(II-2)～(II-14)を出発原料として、化合物(I-1a-2)～(I-1a-14)を合成した。(表中のR²、R³、W及びZは化合物(I-1a)の置換基に対応する。)

【0419】

【化111】



【0420】

【表48】

出発原料	化合物番号	R ²	R ³	Z-W
II-2	I-1a-2	1-Me	H	PhCH ₂ CH ₂
II-3	I-1a-3	1-t-Bu	H	PhCH(OH)CH ₂
II-4	I-1a-4	1-t-Bu	H	PhCOCH ₂
II-5	I-1a-5	1-Ph	H	PhCH(OH)CH ₂
II-6	I-1a-6	1-Me	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-CH(OH)CH ₂
II-7	I-1a-7	1-Me	H	PhCOCH ₂
II-8	I-1a-8	1-Me	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-COCH ₂
II-9	I-1a-9	1-t-Bu	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-COCH ₂
II-10	I-1a-10	1-Ph	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-COCH ₂
II-11	I-1a-11	1-Me	H	3-Me-2-benzo[b]thiophenyl-COCH ₂
II-12	I-1a-12	1-Me	H	2-benzo[b]furanyl-COCH ₂
II-13	I-1a-13	1-Me	H	5-Me-1-Ph-4-pyrazolyl-COCH ₂
II-14	I-1a-14	1-Me	H	3-Br-1-Me-2-indolyl-COCH ₂

化合物番号	性状	融点(°C)	MS(m/e)
I-1a-2	淡黄色粉末	158-161	329(M) ⁺ EI
I-1a-3	無色結晶	108.4-110.6	387(M) ⁺ EI
I-1a-4	淡褐色結晶	216.8-218.7	385(M) ⁺ EI
I-1a-5	淡褐色結晶	192.4-194.5	407(M) ⁺ EI
I-1a-6	無色結晶	185-187	426(M) ⁺ EI
I-1a-7	無色粉末	214-216	344(M+H) ⁺ FAB
I-1a-8	淡褐色結晶	208-211	424(M) ⁺ EI
I-1a-9	褐色結晶	213-216	466(M) ⁺ EI
I-1a-10	黃褐色粉末	275-280(decomp.)	486(M) ⁺ EI
I-1a-11	淡褐色粉末	258-260	413(M) ⁺ EI
I-1a-12	淡褐色粉末	250-260(decomp.)	383(M) ⁺ EI
I-1a-13	淡褐色粉末	236-240	424(M+H) ⁺ FAB
I-1a-14	褐色粉末	243-246	475(M+H) ⁺ FAB

【0421】化合物(I-1a-2)

500 MHz ¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ : 3.06(2H, t, ³J_{HH} = 6.7 Hz), 3.59(3H, s), 4.31(2H, t, ³J_{HH} = 6.7 Hz), 6.12(1H, s), 7.24-7.48(5H, m), 7.48(1H, s), 12.3(1H, br s)

化合物(I-1a-3)

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.58(9H, s), 2.35(1H, d, ³J_{HH} = 3.2 Hz), 4.18(2H, m), 5.15(1H, m), 5.77(1H, s), 7.36-7.45(5H, m), 7.56(1H, s), 8.20(1H, s)

化合物(I-1a-4)

500 MHz ¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ : 1.63(9H, s), 5.70(2H, s), 6.15(1H, s), 7.44(1H, s), 7.58(2H, dd, ³J_{HH} = 7.4, 7.8 Hz), 7.71(1H, t, ³J_{HH} = 7.4 Hz), 8.00(2H, d, ³J_{HH} = 7.8 Hz), 12.26(1H, s)

化合物(I-1a-5)

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.40(1H, d), 4.29(2H, d), 5.17(1H, m), 5.91(1H, s), 7.23-7.46(8H, m), 7.62(1H, s), 7.75(2H, d, ³J_{HH} = 7.6 Hz), 8.12(1H, br s)

化合物(I-1a-6)

500 MHz ¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ : 2.50(3H, s), 3.65(3H, s), 4.31(2H, d, ³J_{HH} = 5.4 Hz), 4.97(1H, dt, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ³J_{HH} = 5.4 Hz), 5.75(1H, d, ³J_{HH} = 4.9 Hz), 6.12(1H, s), 7.47(1H, s), 7.50(3H, m), 7.92(2H, d, ³J_{HH} = 8.1 Hz), 12.3(1H, s)

化合物(I-1a-7)

500 MHz ¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ : 3.76(3H, s), 5.74(2H, s), 6.11(1H, s), 7.44(1H, s), 7.58(2H, t, ³J_{HH} = 7.3, 7.7 Hz), 7.71(1H, t, ³J_{HH} = 7.7 Hz), 7.88(2H, d, ³J_{HH} = 7.3 Hz), 12.4(1H, br s)

化合物(I-1a-8)

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.74(3H, s), 3.87(3H, s), 5.41(2H, s), 5.76(1H, s), 7.49-7.52(3H, m), 7.56(1H, s), 8.03-8.05(2H, m), 8.11(1H, br s)

化合物(I-1a-9)

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.71(9H, s), 2.75(3H, s), 5.39(2H, s), 5.81(1H, s), 7.50-7.51(3H, m), 7.56(1H, s), 8.04-8.06(2H, m), 8.08(1H, br s)

化合物(I-1a-10)

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.71(3H, s), 5.68(2H, s), 6.38(1H, s), 7.41(1H, t, ³J_{HH} = 7.3 Hz), 7.52(1H, s), 7.56-7.60(5H, m), 7.91-7.93(2H, m), 8.02-8.04(2H, m), 12.4(1H, br s)

化合物(I-1a-11)

500 MHz ¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ : 2.77(3H, s), 3.77(3H, s), 5.62(2H, s), 6.16(1H, s), 7.44(1H, s), 7.53(1H, dd, ³J_{HH} = 7.2, 8.3 Hz), 7.60(1H, dd, ³J_{HH} = 7.2, 8.3 Hz), 8.07(1H, d, ³J_{HH} = 8.3 Hz), 8.09(1H, d, ³J_{HH} = 8.3 Hz), 12.4(1H, br s)

化合物(I-1a-12)

500 MHz ¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ : 3.77(3H, s), 5.64(2H, s), 6.16(1H, s), 7.41(1H, dd, ³J_{HH} = 7.1, 7.9 Hz), 7.45(1H, s), 7.60(1H, dd, ³J_{HH} = 7.1, 8.3 Hz), 7.77(1H, d, ³J_{HH} = 8.3 Hz), 7.90(1H, d, ³J_{HH} = 7.9 Hz), 8.06(1H, s), 12.4(1H, br s)

化合物(I-1a-13)

500 MHz ¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ : 2.52(3H, s), 3.76(3H, s), 5.47(2H, s), 6.10(1H, s), 7.46(1H, s), 7.52-7.60(5H, m), 8.37(1H, s), 12.4(1H, br s)

化合物(I-1a-14)

500 MHz ¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ : 3.76(3H, s), 3.96(3H, s), 5.69(2H, s), 6.16(1H, s), 7.30(1H, dd, ³J_{HH} = 7.3, 7.9 Hz), 7.46(1H, s), 7.50(1H, dd, ³J_{HH} = 7.3, 8.5 Hz), 7.64(1H, d, ³J_{HH} = 7.9 Hz), 7.70(1H, d, ³J_{HH} = 8.5 Hz), 12.3(1H, br s)

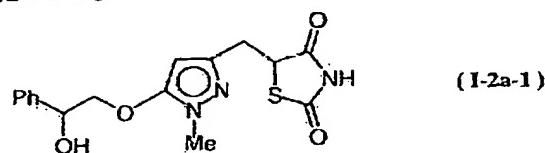
【0422】実施例2

161

5-(5-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)-1-メチル-3-ピラゾリル)メチルチアソリジン-2,4-ジオン(化合物(I-2a-1))の合成

【0423】

【化112】



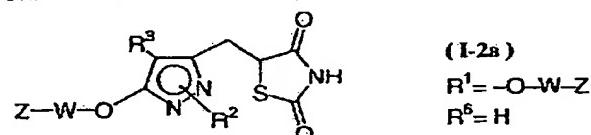
【0424】5-(5-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)-1-メチル-3-ピラゾリル)メチルチアソリジン-2,4-ジオン(化合物(I-1a-1))348mg(1.01mmol)をモレキュラーシップス脱水テトラヒドロフラン15mlに溶解した。この溶液に10%パラジウム炭素271mgを加えた後、室温下で水素5気圧下48.5時間接触還元した。触媒を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:6%メタノール/クロロホルム)に供し、無色粉末の目的物質(化合物(I-2a-1))を得た。

10 【0426】同様の方法により化合物(I-1a-2)～(I-1a-6)、(I-1a-11)および(I-1a-12)を出発原料として、化合物(I-2a-2)～(I-2a-8)を合成した。(表中)

10 のR²、R³、W及びZは化合物(I-2a)の置換基に対応する。)

【0427】

【化113】



【0428】

20 【表49】

出発原料	化合物番号	R ²	R ³	Z-W
I-1a-2	I-2a-2	1-Me	H	PhCH ₂ CH ₂
I-1a-3	I-2a-3	1-t-Bu	H	PhCH(OH)CH ₂
I-1a-4	I-2a-4	1-t-Bu	H	PhCOCH ₂
I-1a-5	I-2a-5	1-Ph	H	PhCH(OH)CH ₂
I-1a-6	I-2a-6	1-Me	H	5-Me-2-Ph-4-oxazolyl-CH(OH)CH ₂
I-1a-11	I-2a-7	1-Me	H	3-Me-2-benzo[b]thiophenyl-COCH ₂
I-1a-12	I-2a-8	1-Me	H	5-Me-1-Ph-4-pyrazolyl-COCH ₂

化合物番号	性状	融点(℃)	MS(m/e)
I-2a-2	淡黄色粉末	103-105	331(M) ⁺ EI
I-2a-3	淡黄色油状物質		389(M) ⁺ EI
I-2a-4	褐色固体		387(M) ⁺ EI
I-2a-5	淡黄色アモルファス		409(M) ⁺ EI
I-2a-6	無色固体	95-97	428(M) ⁺ EI
I-2a-7	無色固体	211-212	414(M) ⁺ EI
I-2a-8	無色固体	140-142	425(M) ⁺ EI

【0429】化合物(I-2a-2)

500MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.95(2H, t), 3.0-3.5(2H, m), 3.43(3H, s), 4.08(2H, t), 4.5(1H, m), 5.27(1H, s), 7.14(5H, s), 7.60(1H, br s)

化合物(I-2a-3)

500MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.50(9H, s), 3.06(1H, m), 3.44(1H, m), 4.11(2H, m), 4.66(1H, m), 5.11(1H, m), 5.40(1H, s), 7.3-7.5(5H, m), 8.89(1H, s), 9.08(1H, br s)

化合物(I-2a-4)

500MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.4(9H, s), 3.00-3.07(1H, m), 3.40-3.46(1H, m), 4.65-4.70(1H, m), 5.25(2H, s), 5.38(1H, s), 7.50-7.55(2H, m), 7.63-7.65(1H, m), 7.95-7.98(2H, m), 8.45(1H, s)

化合物(I-2a-5)

500MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.45(1H, br s), 3.16(1H, m), 3.56(1H, m), 4.20-4.21(2H, m), 4.75(1H, m), 5.13(1H, m), 5.56(1H, s), 7.25-7.42(8H, m), 7.61(1H,

m), 8.10(1H, s)

化合物 (I-2a-6)

500 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.42(3H, s), 3.11(1H, dd), 3.41(1H, dd), 3.58(3H, s), 4.22(1H, dd), 4.35(1H, dd), 4.61(1H, dd), 5.04(1H, dd), 5.44(1H, s), 7.43(3H, m), 7.97(2H, m), 9.0(1H, s)

化合物 (I-2a-7)

500 MHz ¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ : 2.75(3H, s), 2.95(1H, d, ²J_{HH} = 15.5 Hz, ³J_{HH} = 10.6 Hz), 3.24(1H, dd, ²J_{HH} = 15.5 Hz, ³J_{HH} = 3.6 Hz), 3.59(3H, s), 4.77(1H, dd, ³J_{HH} = 3.6, 10.6 Hz), 5.49(2H, s), 5.62(1H, s), 7.52(1H, dd, ³J_{HH} = 7.1, 8.1 Hz), 7.59(1H, dd, ²J_{HH} = 7.1, 8.2 Hz), 8.06(1H, d, ³J_{HH} = 8.2 Hz), 8.08(1H, d, ³J_{HH} = 8.1 Hz), 12.0(1H, br s)

化合物 (I-2a-8)

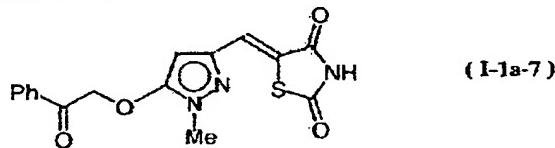
500 MHz ¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ : 2.52(3H, s), 2.97(1H, m), 3.26(1H, m), 3.58(3H, s), 4.78(1H, m), 5.34(2H, s), 5.56(1H, s), 7.54-7.59(5H, m), 8.35(1H, s), 12.0(1H, br s)

【0430】実施例3

5-((1-メチル-5-フェナシルオキシ-3-ピラゾリル) メチリデン) チアゾリジン-2, 4-ジオン (化合物 (I-1a-7)) の合成

【0431】

【化114】



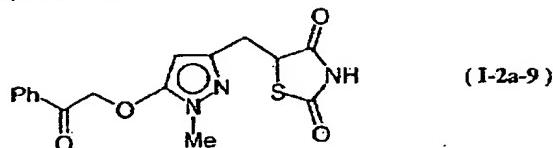
【0432】5-((5-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)-1-メチル-3-ピラゾリル) メチリデン) チアゾリジン-2, 4-ジオン (化合物 (I-1a-1)) 12.7 mg (0.367 mmol) を、クロロクロム酸ピリジニウム 11.4 mg (0.527 mmol) 及びセライト 5.49 mg とともにモレキュラーシーブス脱水ジクロロメタン 6 mL に溶解し、窒素雰囲気下、0 °Cで40分、次いで室温で3-7.5時間攪拌した。更にクロロクロム酸ピリジニウム 9.0 mg (0.42 mmol) を加え、室温下で終夜攪拌した。無機塩を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル-ベンゼン 1:2) に供し、無色粉末の目的物質 (化合物 (I-1a-7)) を 1.20 mg (9.5, 5%) 得た。

【0433】実施例4

5-((1-メチル-5-フェナシルオキシ-3-ピラゾリル) メチル) チアゾリジン-2, 4-ジオン (化合物 (I-2a-9)) の合成

【0434】

【化115】



【0435】クロロクロム酸ピリジニウム 2.04 mg (0.946 mmol)、無水酢酸ナトリウム 9.6 mg 及びセライト 5.03 mg をモレキュラーシーブス脱水ジクロロメタン 1.0 mL に懸濁した。その懸濁液に窒素雰囲気下、0 °Cで、5-((5-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)-1-メチル-3-ピラゾリル) メチル) チアゾリジン-2, 4-ジオン (化合物 (I-2a-1)) 1.35 mg (0.390 mmol) のモレ

キュラーシーブス脱水ジクロロメタン (5 mL) 溶液を滴下した。0 °Cで1-5時間、次いで室温で1-7.5時間攪拌した後に、無機塩を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 4%メタノール/クロロホルム) に供した後に、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、無色結晶の目的物質 (化合物 (I-2a-9)) を 6.9 mg (51.2%) 得た。

【0436】mp 141-143 °C

MS(EI) m/e: 345(M)⁺

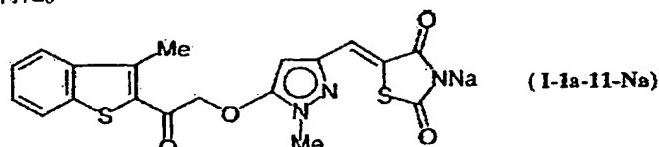
30 500 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.06(1H, dd, ²J_{HH} = 15.4 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz), 3.44(1H, dd, ²J_{HH} = 15.4 Hz, ³J_{HH} = 3.8 Hz), 3.68(3H, s), 4.63(1H, dd, ³J_{HH} = 3.8 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz), 5.27(2H, s), 5.35(1H, s), 7.52(1H, dd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 7.9 Hz), 7.64(1H, t, ³J_{HH} = 7.6 Hz), 7.94(2H, d, ³J_{HH} = 7.9 Hz), 8.33(1H, br s)

【0437】実施例5

5-((1-メチル-5-(2-(3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-オキソエトキシ)-3-ピラゾリル) メチリデン) チアゾリジン-2, 4-ジオン ナトリウム塩 (化合物 (I-1a-11-Na)) の合成

【0438】

【化116】



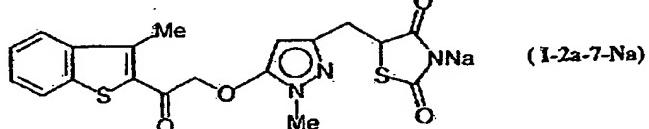
165

トキシ) -3-ピラゾリル) メチリデン) チアゾリジン-2, 4-ジオン (化合物 (I-1a-11)) 6.9 mg (0.17 mmol) をテトラヒドロフラン 5 mL 及びクロロホルム 3 mL に溶解し、その溶液に 0.5 mol/L 1 水酸化ナトリウム水溶液 0.32 mL (0.17 mol) を室温で滴下した。溶液を減圧留去した後に、脱イオン水 5 mL を加えた水溶液を凍結乾燥することにより、淡褐色粉末の目的物質 (化合物 (I-1a-11-Na)) を 6.9 mg (94.9%) 得た。

【0440】mp 180-240 °C (decomp.)

MS(FAB) m/e: 436 (M+H)⁺

【0441】同様の方法により化合物 (I-1a-13)、(I-2a-7) および (I-2a-8) を出発原料として、それぞれ化合物 (I-1a-13-Na)、(I-2a-7-Na)、(I-2a-8-Na)



【0445】化合物 (I-2a-7-Na)

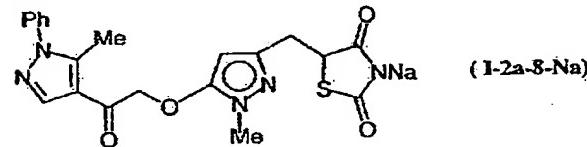
淡桃色粉末

mp 90-110 °C (decomp.)

MS(FAB) m/e: 438 (M+H)⁺

【0446】

【化119】



【0447】化合物 (I-2a-8-Na)

無色粉末

mp 185-220 °C (decomp.)

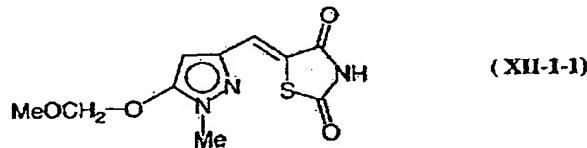
MS(FAB) m/e: 448 (M+H)⁺

【0448】実施例 6

5-((5-メトキシメトキシ-1-メチル-3-ピラゾリル) メチリデン) チアゾリジン-2, 4-ジオン (化合物 (XII-1-1)) の合成

【0449】

【化120】



【0450】5-メトキシメトキシ-1-メチル-3-ピラゾールカルボン酸エチル (化合物 (XV-1))

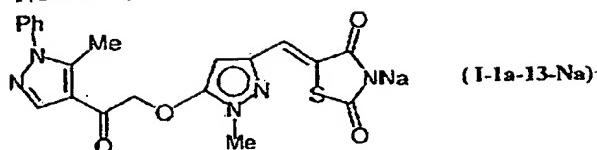
(84)

166

を合成した。

【0442】

【化117】



【0443】化合物 (I-1a-13-Na)

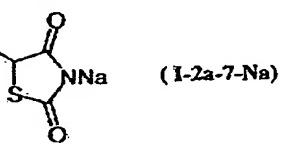
10 無色粉末

mp 200-220 °C (decomp.)

MS(FAB) m/e: 446 (M+H)⁺

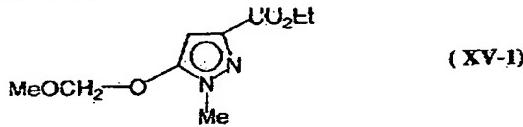
【0444】

【化118】



20 【0451】

【化121】



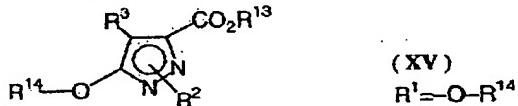
【0452】5-ヒドロキシ-1-メチル-3-ピラゾールカルボン酸エチル (化合物 (V-1)) 3.00 g (1.76 mmol) とクロロメチルメチルエーテル 2.0 mL (2.6 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン 4.0 mL (2.3 mL) を用いて、実施例 1 の工程 1 と同様な方法により、淡黄色油状物質の目的物質 (化合物 (XV-1)) を 3.09 g (81.8%) 得た。

【0453】MS(EI) m/e: 214 (M)⁺60 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.38 (3H, t), 3.49 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.35 (2H, q), 5.13 (2H, s), 6.17 (1H, s)

【0454】同様の方法により化合物 (V-1) を出発原料として、化合物 (XV-2) ~ (XV-3) を合成した。(表中の R²、R³、R¹³ 及び R¹⁴ は化合物 (XV) の置換基に対応する。)

40 【0455】

【化122】



【0456】

【表50】

化合物番号

R²R³R¹³R¹⁴

167

XV-2

1-Me

H

Et

MeOCH₂CH₂OCH₂

XV-3

1-Me

H

Et

t-Bu(Me)₂Si

168

化合物番号

性状

mp(°C)

MS(m/e)

XV-2

淡黄色油状物質

258(M)⁺ EI

XV-3

淡黄色油状物質

284(M)⁺ EI

【0457】化合物(XV-2)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.39(3H, t), 3.42(3H, s), 3.75(3H, s), 3.4-3.9(4H, m), 4.39(2H, q), 5.25(2H, s), 6.22(1H, s)

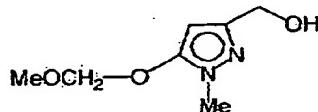
化合物(XV-3)

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.28(6H, s), 1.00(9H, s), 1.37(3H, t), 3.70(3H, s), 4.28(2H, q), 5.89(1H, s)

【0458】3-ヒドロキシメチル-5-メトキシメトキシメトキシ-1-メチルピラゾール(化合物(XIV-1))

【0459】

【化123】



(XIV-1)

【0460】化合物(XV-1) 105 mg (0.488 mmol) および水素化アルミニウムリチウム 108 mg (2.83 mmol) を用いて、実施例1の工程2と同様な方法により、淡黄色油状物質の目的物質(化合物(XIV-1))を 54 mg (6.4%) 得た。

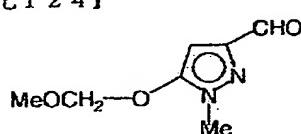
【0461】MS(FAB) m/e: 173(M+H)⁺

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.6(1H, br), 3.47(3H, s), 3.62(3H, s), 4.53(2H, s), 5.10(2H, s), 5.65(1H, s)

【0462】5-メトキシメトキシ-1-メチルピラゾール-3-カルバルデヒド(化合物(XIII-1))

【0463】

【化124】



(XIII-1)

【0464】化合物(XIV-1) 141 mg (0.817 mmol)、塩化オキサリル 277 μl (3.18 mmol)、モレキュラーシーブ脱水ジメチルスルホキシド 622 mg (7.96 mmol) およびモレキュラーシーブ脱水トリエチルアミン 2.2 ml (1.6 mmol) を用いて、実施例1の工程3に示すSwern酸化法と同様にして、淡褐色油状物質の目的物質(化合物(XIII-1))を 132 mg (9.5.2%) 得た。

【0465】又この化合物は実施例1の工程3に示すニ酸化マシンガン酸化法、PCC酸化法によっても得られた。

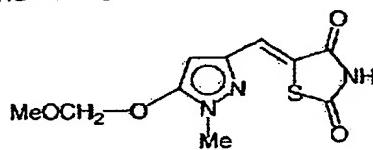
【0466】MS(FAB) m/e: 171(M+H)⁺

10 60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.50(3H, s), 3.77(3H, s), 5.12(2H, s), 6.16(1H, s), 9.74(1H, s),

【0467】5-(5-メトキシメトキシ-1-メチルピラゾール-3-カルバルデヒド)メチリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(XII-1-1))

【0468】

【化125】



(XII-1-1)

【0469】化合物(XII-1) 213 mg (1.25 mmol)、チアゾリジンジオン(化合物(VI-1)) 164 mg (1.26 mmol)、ピペリジン 25 μl および酢酸 22 μl を用いて、実施例1の工程4と同様な方法により、单褐色針状晶の目的物質(化合物(XII-1-1))を 337 mg (9.9.9%) 得た。

【0470】mp 161-164 °C

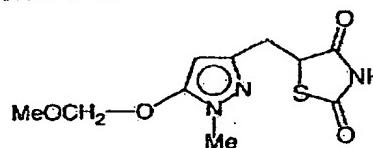
MS(EI) m/e: 269(M)⁺

30 60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.52(3H, s), 3.76(3H, s), 5.16(2H, s), 5.92(1H, s), 7.30(1H, t, ³J_{HH} = 7.3 Hz), 7.38(2H, dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz), 7.59(1H, s), 8.17(1H, br s)

【0471】5-(5-メトキシメトキシ-1-メチルピラゾール-3-カルバルデヒド)メチルチアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(XII-2-1))の合成

【0472】

【化126】



(XII-2-1)

【0473】5-(5-メトキシメトキシ-1-メチルピラゾール-3-カルバルデヒド)メチリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(XII-1-1)) 144 mg (0.533 mmol)、10%パラジウム炭素 129 mg を用いて、実施例2と同様な方法により淡黄色粉末の目的物質(化合物(XII-2-1))を 167 mg (定量的) 得た。

169

【0474】mp 114-117 °C

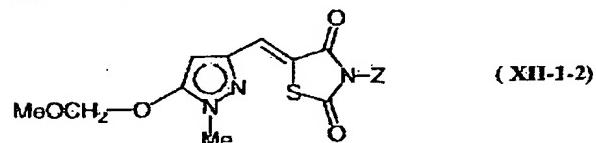
MS(EI) m/e: 271(M)⁺

60 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.09-3.5(2H, m), 3.46(3H, s), 3.61(3H, s), 4.48-4.72(1H, m), 5.05(2H, s), 5.51(1H, s), 10.13(1H, br s)

【0475】5-((5-メトキシメトキシ-1-メチル-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(XII-1-1))のZ基(ベンジルオキシカルボニル)による保護

【0476】

【化127】



【0477】5-((5-メトキシメトキシ-1-メチル-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(XII-1-1)) 8.1 mg (0.30 mmol) のモレキュラーシップス脱水テトラヒドロフラン 1.0 ml 溶液に、無水炭酸ナトリウム 4.9 mg (0.46 mmol)、続いてクロロギ酸ベンジル 6.4 μl (0.45 mmol) を室温で加え、反応液を終夜攪拌した。この溶液に饱和食塩水 5 ml を加え、酢酸エチル 4.5 ml で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル及びヘキサンより再結晶することにより、無色結晶の目的物質(化合物(XII-1-2))を 7.1 mg (59%) 得た。

【0478】MS(EI) m/e: 403(M)⁺

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.53(3H, s), 3.77(3H, s), 5.14(2H, s), 5.46(2H, s), 5.92(1H, s), 7.42(5H, s), 7.66(1H, s)

【0479】参考例1

【0480】化合物(XII-1-2)のZ基の脱保護

【0481】化合物(XII-1-2) 1.9 mg (0.047 mmol) をモレキュラーシップス脱水テトラヒドロフラン 1.0 ml に溶解した。この溶液に 10% パラジウム炭素 6 mg を加えた後、室温下で水素 1 気圧下終夜、さらに触媒を 6 mg 追加して 3 日間接触還元した。触媒を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(展開液: 5% - メタノール / クロロホルム)に供し、淡褐色粉末の目的物質(化合物(XII-1-1))を 1.6 mg (定量的) 得た。

【0482】5-((5-ヒドロキシ-1-メチル-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(XII-1-1))の合成(MOM基の脱保護)

【0483】

【化128】

【0484】5-((5-メトキシメトキシ-1-メチル-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(XII-1-1)) 5.4 mg (0.20 mmol) のテトラヒドロフラン 5 ml - メタノール 1 ml

10 溶液に、濃塩酸 1 滴を室温で加え、反応液を 5.6 °C で 5 時間攪拌した。反応液にトルエンを加えて溶媒を減圧留去して得られた残渣をメタノールより再結晶することにより、黄色結晶の目的物質(化合物(X-1-1))を 3.1 mg (69%) 得た。

【0485】mp 248-250 °C(decomp.)

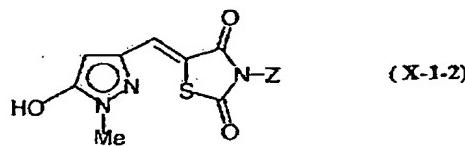
MS(EI) m/e: 225(M)⁺

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.61(3H, s), 5.76(1H, s), 7.46(1H, s), 11.5(1H, br), 12.3(1H, br)

【0486】同様の方法により、化合物(XII-1-2)を出発原料として化合物(X-1-2)を合成した。

【0487】

【化129】



【0488】淡黄色粉末

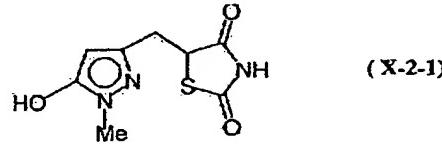
mp 153-158 °C(decomp.)

30 MS(FAB) m/e: 360(M+H)⁺

【0489】同様の方法により、化合物(XII-2-1)を出発原料として化合物(X-2-1)を合成した。

【0490】

【化130】



40 【0491】淡黄色結晶

mp 150-154 °C

MS(FAB) m/e: 228(M+H)⁺

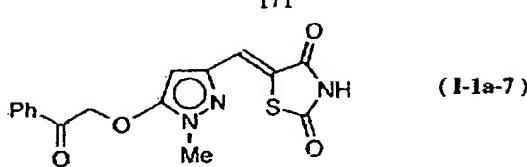
【0492】実施例7

【0493】5-((1-メチル-5-フェナシルオキシ-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(1-1a-7))の合成

【0494】

【化131】

171



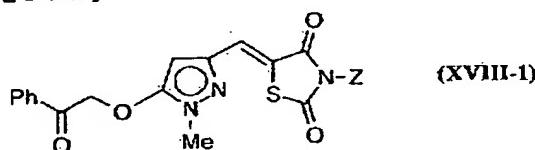
【0495】5-((5-ヒドロキシ-1-メチル-3-ピラゾリル)メチリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物(X-1-1))6.9mg(0.31mmol)とフェナシルクロリド5.7mg(0.37mmol)をモレキュラーシーブ脱水ジメチルホルムアミド2mlに溶解した。この溶液にトリエチルアミン6.5μlを加え、室温下で終夜攪拌した。この反応液に飽和食塩水1mlを加え、酢酸エチル12.0mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：酢酸エチル/ヘキサン5:6)に供し、淡黄色粉末の目的物質(化合物(I-1a-7))を1.7mg(16%)得た。

【0496】同様の方法により、化合物(X-2-1)を出発原料として、フェナシルクロリドとの反応により、化合物(I-2a-9)を合成した。

【0497】又、化合物(X-1-2)(化合物(X-1-1)のZ基保護物)を出発原料として用い、同様な操作によりR'置換基を導入して化合物(XVIII-1)を合成した後に、実施例6と同様な脱保護により、目的とする化合物(I-1a-7)を得た。

【0498】

【化132】



【0499】淡黄色粉末(収率: 16.6%)

MS(EI) m/e: 477(M)⁺

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.80(3H, s), 5.15(2H, s), 5.33(2H, s), 6.42(1H, s), 7.36-7.63(8H, m), 7.70(1H, s), 7.99(2H, m)

【0500】同様の方法により、化合物(X-1-2)及びフ KKA'マウス

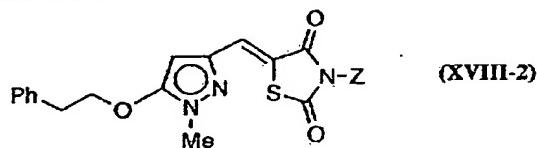
10

172

エネチルプロミドを出発原料として、化合物(I-1a-2)のZ基保護物(化合物(XVIII-2))を合成した後に、実施例6と同様な脱保護により、目的とする化合物(I-1a-2)を得た。

【0501】

【化133】



【0502】淡褐色粉末(収率: 35.1%)

MS(EI) m/e: 463(M)⁺

500 MHz ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.96(2H, t, ³J_{HH} = 7.8 Hz), 3.78(3H, s), 3.95(2H, t, ³J_{HH} = 7.8 Hz), 5.32(2H, s), 6.39(1H, s), 7.21-7.45(10H, m), 7.62(1H, s)

【0503】試験例1 血糖降下活性

インスリン非依存性糖尿病モデル動物であるKKマウス(Nakamura, Proc. Jpn. Acad. vol. 38, P348-352, (1962))及びKK A'マウス(Iwatsukaら, Endocrinol. Jpn., vol. 17, P23-35, (1970))(雄性、6-7週令)を日本クレア社より入手した。動物は高カロリー食CMF(オリエンタル酵母社製)で飼育し、体重4.0g前後のものを用いる。

【0504】血糖値は眼底より2.0μlの血液を採取し、6.0ユニットのヘパリンナトリウムで希釈した後、遠心分離を行い、上澄相のグルコースをグルコースオキシダーゼ法により測定する。血糖値が200mg/dl

以上で、0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)生理食塩水を単回投与後24時間目の血糖値低下が10%以下の動物、3-4匹を1群として試験に供する。

【0505】薬剤は0.5%CMC生理食塩水に懸濁し、経口投与する。薬剤投与前及び24時間後に眼底より血液を採取し、上記に方法により血糖値を測定する。血糖低下活性は、薬剤投与前に対する低下率で示す。

【0506】

【表51】

化合物番号	投与量(mg/kg)	減少%
I-1a-2	3.0	1.5. 1
I-1a-5	3.0	3. 8
I-1a-6	3.0	2.2. 1
I-1a-9	3.0	3.5.. 9
I-1a-11-Na	3.0	1.1. 1
I-1a-12	3.0	6. 4
I-2a-1	3.0	3. 2

173

I - 2 a - 3	3 0
I - 2 a - 4	3 0
I - 2 a - 5	3 0
I - 2 a - 6	3 0

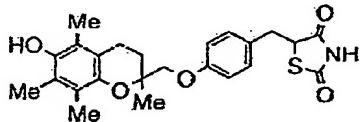
174

2 4 . 1
1 0 . 8
1 0 . 5
1 2 . 9

CS - 0 4 5	3 0
グリベンクラミド	3 0

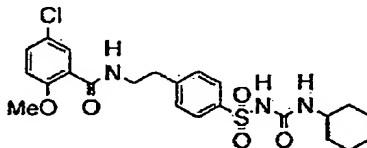
- 3 . 0
- 2 . 5

【0507】



CS-045

* * 【化134】



グリベンクラミド

【0508】本発明の化合物は対照薬として用いた、CS-045やCP-86325と同程度かそれ以上の血糖降下活性を示す。又膵B細胞におけるインスリン分泌促進剤であるグリベンクラミドは、本試験において血糖降下活性を示さない。

【0509】試験例2 抗グリケーション活性

糖尿病により血糖値が高く維持されると、蛋白質が非酵素的糖化反応（グリケーション）を起こしてくる。現在、それが糖尿病合併症に原因のひとつではないかと考えられている(Brownlee, Diabetes, vol. 41, suppl. 2, P57-60, (1992))。

【0510】測定法は、Doiらの方法(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 89, P2873-2877, (1992))とMitsubishiらの方法(Diabetes, vol. 42, P826-832, (1993))を以下の様に修正して行う。0.5M二ナトリウムグルコース6リン酸(G6P)を含んだ5%牛血清アルブミン(BSA) - リン酸緩衝液(PBS)をろ過滅菌処理し、37°Cでインキュベートする。陽性対照はジメチルスルホキシド(DMSO)だけを加え、37°Cでインキュベートしたもの、ブランクは4°Cでインキュベートしたものとする。化合物は、DMSOに溶解し、最終濃度が1%以下になるように調製する。10日後、化合物を含んだ0.5MG6P、5%BSA-PBSを2LのPBSで24時間以上透析(分画分子量12,000-14,000)する。透析後、蒸留水で4倍に希釈し、蛍光測定する。(励起波長370nm、蛍光波長440nm)、その4倍希釈液の10μLを蒸留水で20倍に希釈し、ローリー法により蛋白量を測定する。

【0511】単位蛋白量当たりの蛍光強度を計算し、陽性対照の値からブランク値を差引き、対照値とする。抗※

アルドース還元酵素阻害活性

※グリケーション活性は、化合物を加えたサンプルの値からブランク値を差引き、対照値に対する%で表す。

【0512】本発明の化合物は、対照薬として用いたアミノグアニジンより強い抗グリケーション活性を示す。

20 又CS-045やCP-86325は活性を示さない。

【0513】試験例3 アルドース還元酵素阻害活性 ラット腎を氷冷した生理食塩水にて灌流し血液を除去した。3倍容の5mMトリス-塩酸バッファー(pH7.4)中でホモジナイズする。これを45,000×gで40分間遠心分離し、得られた上清画分をアルドース還元酵素標品とする。

【0514】アルドース還元酵素活性はInukaiらの方法(Jpn. J. Pharmacol. 61, 221-227, 1993)の変法によるアルドース還元酵素

30 の補酵素であるNADPHの吸収(340nm)の減少を測定する。アッセイは0.4M硫酸リチウム、0.15mMNADPH、酵素、種々の濃度の阻害薬及び10mMDL-glyceraldehydeを含む0.1Mリン酸緩衝液(pH6.2)中で行う。標準ブランクはDL-glyceraldehydeを除く上述の化合物をすべて含む。反応は30°Cで基質(DL-glyceraldehyde)の添加により開始し、2分間の反応速度を測定する。阻害薬はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解する。DMSOの反応混液における最終濃度は1%を越えないものとする。阻害活性の効果は、酵素活性を50%阻害する濃度(IC₅₀)として評価する。

【0515】

【表52】

化合物

IC₅₀ (M)

I - I a - 3

1.25 × 10⁻⁶

175

I - 1 a - 6

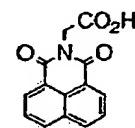
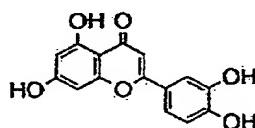
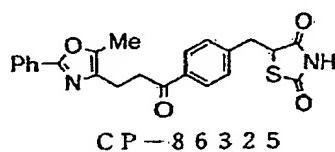
176

1. 40 X 10⁻⁵

スリンダック	2. 4	X 10 ⁻⁵
ケルセチン	> 3	X 10 ⁻⁵
アルレスタチン	> 10	X 10 ⁻⁵
CS-045	> 10	X 10 ⁻⁵
CP-86325	> 3	X 10 ⁻⁵

【0516】

* * 【化135】



【0517】本発明の化合物は、対照薬として用いたスリンダック、ケルセチン又はアルレスタチンより強いアルドース還元酵素阻害活性を示した。又CS-045やCP-86325は活性を示さなかった。

【0518】製剤例1

錠 剂

本発明化合物	1. 0 g
乳 糖	5. 0 g
微結晶セルロース	8. 0 g
コーンスターーチ	3. 0 g
ヒドロキシプロピルセルロース	1. 0 g
CMC-Ca	1. 5 g
ステアリン酸マグネシウム	0. 5 g
全 量	20. 0 g

上記成分を常法により混合した後、1錠中に10mgの活性成分を含有する糖衣錠100錠を製造する。

【0519】製剤例2

カプセル剤

本発明化合物	1. 0 g
乳 糖	3. 5 g
微結晶セルロース	10. 0 g
ステアリン酸マグネシウム	0. 5 g
全 量	15. 0 g

上記成分を常法により混合したのち4号ゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に10mgの活性成分を含有するカプセル剤100カプセルを製造する。

【0520】製剤例3

軟カプセル剤

本発明化合物	1. 00 g
--------	---------

PEG 400	3. 89 g
飽和脂肪酸トリグリセライド	15. 00 g
ハッカ油	0. 01 g
ポリソルベート(Polysorbate)	80 0. 10 g
全 量	20. 00 g

上記成分を混合したのち常法により3号軟ゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に10mgの活性成分を含有する軟カプセル剤100カプセルを製造する。

30 【0521】製剤例4

軟 膏

本発明化合物	1. 0 g (10. 0 g)
流動パラフィン	10. 0 g (10. 0 g)
セタノール	20. 0 g (20. 0 g)
白色ワセリン	68. 4 g (59. 4 g)
エチルパラベン	0. 1 g (0. 1 g)
1-メントール	0. 1 g (0. 5 g)

全 量	100. 0 g
-----	----------

上記成分を常法により混合し、1% (10%) 軟膏とする。

40

【0522】製剤例5

坐 剤

本発明化合物	1. 0 g
ウィッテップゾールH15*	46. 9 g
ウィッテップゾールW35*	52. 0 g
ポリソルベート(Polysorbate)	80 0. 1 g
全 量	100. 0 g

* トリグリセライド系化合物の商標名

ウィッテップゾール=Witepsol

50 上記成分を常法により溶融混合し、坐剤コンテナーに注

177

ぎ冷却固化して10mgの活性成分を含有する1g坐剤100個を製造する。

【0523】製剤例6

顆粒剤

本発明化合物	1.0 g
乳 糖	6.0 g
微結晶ヒルロース	6.5 g
コーンスターチ	5.0 g
ヒドロキシプロピルセルロース 1.0 g	
ステアリン酸マグネシウム	0.5 g

*全量 20.0 g

上記成分を常法により造粒し、10mgの活性成分を含有するよう200mgを一包とし100個分包する。

【0524】

【発明の効果】本発明化合物は、血糖効果作用、抗グリケーション活性、アルドース還元酵素阻害活性を有し、がん毒性が低いので、糖尿病性眼症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性壞疽などの糖尿病性合併症の予防薬又は治療薬として有用である。

*10

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/505				
C 0 7 D 413/06	231			
	413/14	213		
		231		
	417/14	213		
		231		

(72) 発明者 加藤 克浩
千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学
工業株式会社中央研究所内

(72) 発明者 大土井 啓祐
千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学
工業株式会社中央研究所内

(72) 発明者 小林 徹也
千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学
工業株式会社中央研究所内

(72) 発明者 鹿田 謙一
埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産
化学工業株式会社生物科学研究所内

(72) 発明者 内藤 剛
埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産
化学工業株式会社生物科学研究所内

(72) 発明者 四元 孝志
埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産
化学工業株式会社生物科学研究所内